

**Die aktuelle chirurgische Therapie des Pleuraempyems
unter universitären Bedingungen -**

Retrospektive Datenanalyse

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Lisa Stiebritz

geboren am 13.11.1992 in Jena

Gutachter

- 1. PD Dr. med. Matthias Steinert, Jena**
- 2. Prof. Dr. med. Felicitas Eckoldt, Jena**
- 3. PD Dr. med. Ingo Krüger, Würselen**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 16.10.2018

Abschluss Staatsexamen: 28.06.2019

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Das Pleuraempyem.....	1
1.1.1 Definition und Ätiologie	1
1.1.2 Pathogenese und Symptome	3
1.1.3 Stadieneinteilung und Klassifikation.....	4
1.1.4 Diagnostische Verfahren	8
1.2 Therapie	11
1.2.1 Behandlungsstrategien und Therapieziele	11
1.2.2 Konservative Behandlungsmethoden.....	12
1.2.3 Chirurgische Behandlungsmethoden	16
1.2.4 Allgemeine intra- und postoperative Komplikationen	25
2 Fragestellung und Ziele der Studie	26
3 Patienten und Methoden.....	27
3.1 Studiendesign.....	27
3.1.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	27
3.1.2 Art und Durchführung der Studie.....	27
3.2 Eigene diagnostische und therapeutische Vorgehensweisen	28
3.2.1 Diagnostik	28
3.2.2 Therapie	29
3.3 Statistische Auswertung	31
4 Ergebnisse.....	33
4.1 Allgemeine Charakteristik des Patientenkollektivs	33
4.2 Empyemursachen und Stadium	35
4.3 Chirurgische Therapie	36
4.4 Stationärer Verlauf	40
4.5 Mikrobiologie und Antibiose.....	43

4.6 Intra- und postoperative Komplikationen	46
4.7 Rekurrenz.....	47
4.8 Letalität.....	48
4.9 Risikofaktoren.....	50
5 Diskussion	52
6 Schlussfolgerungen	68
7 Literaturverzeichnis	70
8 Anhang	75
8.1 Tabellenverzeichnis.....	75
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	76
8.3 Danksagung	79
8.4 Ehrenwörtliche Erklärung	80

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACCP	American College of Chest Physicians
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ATS	American Thoracic Society
Ch	1 Charrière= 0,33 Millimeter
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomografie
dl	Deziliter
FEV ₁	Einsekundenkapazität
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICD-10-GM-2017	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2017
ICR	Intercostalraum
IE	Internationale Einheit
IMC	Intermediate Care
IQR	Interquartilabstand
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
l	Liter

LDH	Laktatdehydrogenase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
OR	Odds Ratio
ORSE	Oxacillin-resistenter Staphylococcus epidermidis
OWT	open window thoracostomy= Anlage eines Thoraxfensters
PPE	parapneumonischer Erguss
RATS	roboterassistierte Thorakoskopie
spp.	species pluralis
Tab.	Tabelle
TVT	tiefe Venenthrombose
UKJ	Universitätsklinikum Jena
VAC	vacuum assisted closure
VATS	videoassistierte Thorakoskopie
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

Zusammenfassung

Das Pleuraempyem ist eine facettenreiche und komplexe Erkrankung, deren klinischer Stellenwert hinlänglich verkannt wird und die trotz vielfältiger moderner Behandlungsmöglichkeiten mit einer hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate einhergeht. In nordamerikanischen Studien wurden ein 1,2-facher Anstieg der Inzidenz und eine 6-fache Steigerung der Letalität dieser Entität innerhalb der letzten 20 Jahre festgestellt. Auch eine in Dänemark durchgeführte Analyse zeigte eine Zunahme der Neuerkrankungen um 26% zwischen 1997 und 2011.

Im klinischen Alltag eines Universitätsklinikums zeigt das Pleuraempyem eine hohe Präsenz. Onkologische Operationen und Operationen, die ob eines Empyems stattfinden, halten im thoraxchirurgischen Setting überraschenderweise das Gleichgewicht. Die Grundlage für ein stadienadaptiertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bildet die Klassifikation der American Thoracic Society. Dennoch liegen derzeit sowohl aufgrund der Variabilität der Erkrankung als auch mangels aussagekräftiger randomisierter klinischer Studien mit ausreichender Fallzahl keine evidenzbasierten allgemeingültigen Behandlungsalgorithmen vor.

Ziel der vorgelegten Arbeit war die fokussierte Darstellung der in der aktuellen Literatur bekannten wichtigen Bausteine der Diagnostik und Therapie des Pleuraempyems und die retrospektive Analyse aller von Januar 2014 bis Dezember 2016 am UKJ behandelten Empyempatienten. Es sollte der Ist-Zustand der thoraxchirurgischen Versorgung der verschiedenen Empyemstadien ermittelt und das Outcome hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten, des Erregernachweises und der vorliegenden Risikofaktoren untersucht werden, um zukünftig die therapeutische Entscheidungsfindung zu optimieren.

Bei den meisten (69,4%) der 157 untersuchten Patienten ließ sich ein Pleuraempyem im Stadium 3 objektivieren. Der Großteil der Erkrankten (n=154) wurde operativ versorgt, wobei in 82,5% die offen-chirurgische Dekortikation mittels Thorakotomie zur Anwendung kam. Die Reoperationsrate betrug 33,1% (51/154). Dabei war auffällig, dass 25% der Patienten im fortgeschrittenen Stadium 3, die initial videothorakoskopisch behandelt wurden, wiederholt operiert werden mussten und dann eine Konversion zum offen-chirurgischen Verfahren erfuhren. Insgesamt lag die Konversionsrate bei 5,7%. In der Literatur wird diese mit 5,6-61% beziffert. Der Anteil

der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen wegen wiederkehrenden Empyems nochmals stationär aufgenommen wurden, war in der VATS-Gruppe größer als der in der Thorakotomie-Gruppe (7,4% vs. 4,7%). Sowohl das Stadium als auch das chirurgische Behandlungsregime konnten in der vorliegenden Arbeit und in vergleichbaren Studien nicht als negative Prädiktoren für das Versterben identifiziert werden.

Im Schrifttum wird ein Keimnachweis in maximal 66% der Empyempatienten beschrieben. In dieser Analyse konnte in 40,1% ein Erreger festgestellt werden, darunter 17,5% Multiresistente (MRSA, MRGN, VRE). Ein positiver Keimnachweis ging genau wie bei Okiror et al. und bei Sziklavari et al. mit einer signifikant längeren Liegedauer einher. Die kalkulierte antibiotische Therapie erfolgte am häufigsten (29,5%) mit einer Kombination aus Piperacillin und Tazobactam und musste bei der Mehrzahl der Patienten (62%) im Verlauf der Behandlung geändert werden. Der Antibiotikumswechsel bedeutete einen signifikant längeren stationären Aufenthalt. Bei Sziklavari et al. wurde er sogar als Risikofaktor für die Letalität definiert. Die Kenntnisse um die antibiotische Therapie nehmen damit einen hohen Stellenwert ein.

Die Letalität des Pleuraempyems zeigt mit 3-22% eine große Streubreite und lag in diesem Patientenkollektiv bei besorgniserregenden 20,4%, wobei ungeachtet aller Komorbiditäten das Empyem nur in 3,1% als direkte Todesursache objektiviert werden konnte. Als Risikofaktoren für das Versterben wurden ein vorliegender Alkoholabusus, pulmonale Vorerkrankungen und die chronische Niereninsuffizienz erörtert. Diese decken sich mit den Ergebnissen internationaler Studien, in denen zusätzlich ein hohes Alter, Multimorbidität, eine bestehende maligne Erkrankung oder Sepsis als negative Prädiktoren ermittelt werden konnten.

Letztlich stellen die frühzeitige Diagnostik, eine korrekte Keimbestimmung und die initiale Wahl des korrekten Antibiotikums bedeutende Faktoren dar, um möglichst viele Patienten im Stadium 1 und 2 einer erfolgreichen thorakoskopischen Behandlung zuzuführen und somit die stationäre Aufenthaltsdauer, postoperative Schmerzen und Komplikationen gering zu halten. Im Stadium 3 ist weiterhin die sofortige anspruchsvolle offene Dekortikation mit Empyemsackresektion die Therapie der Wahl für die vollständige Detoxikation und Re-Expansion der Lunge und senkt an dieser Stelle die Reoperations-, Konversions- und Rezidivraten.

1 Einleitung

1.1 Das Pleuraempyem

1.1.1 Definition und Ätiologie

Als Pleuraempyem oder auch Pyothorax wird die Ansammlung von Eiter zwischen Pleura visceralis und parietalis infolge einer Infektion bezeichnet. Laut ICD-10-GM-2017 wird der Pyothorax mit Fistel als J86.0 und ohne als J86.9 verschlüsselt.

In der Mehrzahl der Fälle ist die Ursache eine Pneumonie, bei welcher sich bei ca. 40% der Betroffenen ein Pleuraerguss bildet und aus dem wiederum in etwa 5% ein Empyem hervorgeht (Kroegel et al. 1997). Dieses kann sich entweder begleitend (parapneumonisch) oder nach abgelaufener Lungenentzündung (postpneumonisch) entwickeln. Weiterhin kommen bronchopulmonale Infektionen, Lungenabszesse und Komplikationen nach Herz-, Thorax-, Wirbelsäulen- oder Abdomenoperationen als Auslöser in Betracht. Etwa 30% der Pleuraempyeme treten nach thoraxchirurgischen Eingriffen auf (Molnar 2007). Besonders gefürchtet ist dabei das Postpneumonektomieempyem, welches in 75% der Fälle letal ist (Sziklavari et al. 2015b). Auch Thoraxtraumata, Tumoren und iatrogene Infektionen (bspw. nach Punktionen oder Endoskopien) können zum Pleuraempyem führen. Des Weiteren gelten entzündliche Prozesse im Abdomen (nach Ösophagusruptur, subphrenische Abszesse, Milzlogenabszesse), Mediastinum oder an der Wirbelsäule (bakterielle Osteomyelitis, Spondylodiszitis) als Ursachen. Prädisponierende Faktoren sind eine Störung der Immunsituation (z.B. durch Chemotherapie, Immunsuppression nach Transplantation), chronischer Alkohol- und Drogenabusus und diverse schwere oder konsumierende Begleiterkrankungen (COPD, Malignome, Diabetes mellitus, Tuberkulose) (Eichhorn et al. 2013, Tasci et al. 2004).

Bei parapneumonischen Pleuraempyemen werden noch immer am häufigsten aerobe und grampositive Keime, wie *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*, nachgewiesen. Die Bedeutung gramnegativer Erreger wie *Escherichia coli*, *Pseudomonas*arten, *Haemophilus influenzae* und *Klebsiella* spp. wächst jedoch und auch der Nachweis von Anaerobiern liegt mittlerweile bei bis zu 75% (Schmid und Stockhausen 2005). Die Erreger postoperativer, posttraumatischer oder

postinterventioneller Pleuraempyeme sind zumeist Teil der normalen Haut- und Standortflora des Respirationstraktes. Mit der Länge des Klinikaufenthalts nimmt der Anteil nosokomialer Keime (*Staphylococcus* spp., *Enterobacter cloacae*, *Aspergillus fumigatus*, *Escherichia coli*) und vor allem der multiresistenten „Problemkeime“ wie VRE, MRSA, MRGN und ORSE zu (Hecker et al. 2013, Brims et al. 2010). Selten sind Infektionen durch Pilze (bspw. *Candida* spp.) und tuberkulöse bzw. nicht-tuberkulöse Mykobakterien. Letztere sind unter anderem aufgrund von Migration in Europa wieder vermehrt anzutreffen (Germinario et al. 2015, Engelmann 1998). Da 3-5% der Tuberkulosepatienten eine Pleuritis entwickeln, ist es wichtig, die Möglichkeit einer Infektion durch *Mycobacterium tuberculosis* bei allen ungeklärten Pleuraergüssen in Betracht zu ziehen (Light 2010).

In etwa 75% der Fälle liegen mehrere Bakterienstämme gleichzeitig vor und ca. 40% der Erkrankungen bleiben ohne Erregernachweis im Pleurapunktat. Gründe dafür können die bereits einsetzende Wirkung verabreichter Antibiotika oder eine fehlerhafte Erregerbestimmung sein. Es wird zudem eine zum Abnahmezeitpunkt bereits vorliegende Abwesenheit der Keime diskutiert und die davonausgehende Annahme, dass diese für den Erhalt der Immunantwort nur für die Dauer der Anfangsphase nötig sind (Schmid und Stockhausen 2005, Brims et al. 2010, Froudarakis und Bouros 2013).

Das Pleuraempyem geht mit einer hohen Morbidität und Letalität von 3-22% einher (Chen et al. 2014, Sziklavari et al. 2016). Da hohes Alter (>80 Jahre) und Multimorbidität das Risiko einer Pneumonie mit Entwicklung eines Empyems erhöhen, tritt es in dieser Bevölkerungsgruppe gehäuft auf. Die vorbestehenden Komorbiditäten (Herz- und Kreislauferkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, Leber- und Lungenerkrankungen) und die daraus folgende funktionelle Inoperabilität der Patienten resultieren oftmals in einer suboptimalen Therapie, weshalb die Mortalitätsrate bei den 80-jährigen sogar auf bis zu 70% ansteigt (Schweigert et al. 2016, Tasci et al. 2004).

Trotz moderner operativer und antimikrobieller Therapiemöglichkeiten steigt die Zahl der Neuerkrankungen sowohl bei Kindern als auch bei den Erwachsenen. Diese paradoxe Entwicklung ist unter anderem auf das zunehmende Überleben bei malignen Erkrankungen, erweiterte Operabilitätskriterien aller Fachrichtungen und die allgemein steigende durchschnittliche Lebenserwartung zurückzuführen. Diese

Faktoren lassen den Kreis potenzieller Pleuraempyempatienten wachsen. Der hohe Gebrauch von Antibiotika bewirkt zusätzlich einen Anstieg der bakteriellen Resistenzen und erschwert damit ebenfalls die erfolgreiche Behandlung (Sziklavari et al. 2011).

1.1.2 Pathogenese und Symptome

Für die Entwicklung von (parapneumonischen) Pleuraergüssen bzw. –empyemen ist eine Erhöhung der Permeabilität der mesothelialen Zellwand und der Gefäße nach Infektion des Lungenparenchyms verantwortlich. Diese entsteht durch die lokale Immunantwort, Neutrophilenmigration und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 6, 8 und Tumornekrosefaktor α . Im Pleuraraum sammelt sich ein Exsudat, die Gerinnungskaskade wird aktiviert, die Fibrinolyse gleichzeitig inhibiert und Bakterien wandern ein. Unbehandelt bildet sich innerhalb von 5-10 Tagen ein fibrinopurulenter Pleuraerguss mit Fibrinauflagerungen auf beiden Pleurablättern, der durch charakteristische Grenzmembranen septiert wird. Zu diesem Zeitpunkt kann sich die Lunge noch weitestgehend normal ausdehnen (Brims et al. 2010). Bleibt der Erguss weiterhin nicht oder nur ungenügend therapiert, proliferieren die Fibroblasten und es entwickelt sich eine feste, unelastische Pleuraschwarte. Innerhalb von 10-21 Tagen entsteht ein organisiertes Empyem, welches die Lunge zunehmend fesselt und eine restriktive Ventilationsstörung zur Folge hat (Sahn 2007).

Nicht hinreichend geklärt ist im Zusammenhang mit der Pathogenese des Pleuraempyems folgender Mechanismus: Wie oben beschrieben, können bronchopulmonale Infekte und Pneumonien zu einer Ergussbildung im Pleuraspalt führen. Durch die Kompression des Lungenparenchyms von außen bilden sich Atelektasen, die einen idealen Nährboden für Keime darstellen. In den nicht belüfteten Lungenabschnitten entstehen somit wiederum leichter Pneumonien und Infektionen. Das und die zusätzliche fragliche Störung der Transitstrecke über die Pleura visceralis mit einer erhöhten Permeabilität selbiger resultieren in einer Migration von Bakterien in den Pleuraraum. Die darauffolgende Erguss- bzw. Empyembildung führt abermals zu Kompressionsatelektasen der Lunge. Aus diesen sich gegenseitig verstärkenden Faktoren müsste sich ein Circulus vitiosus ergeben, durch welchen sich der Gesundheitszustand des Patienten stetig verschlechtert und den es zu durchbrechen gilt.

Da sich die Symptome einer Pneumonie inklusive Empyem kaum von denen eines bronchopulmonalen Infekts ohne Empyem unterscheiden, ist die Abgrenzung anhand der klinischen Beschwerden schwierig. Häufig sind unspezifische Symptome wie subfebrile Temperaturen, Husten und Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Gewichtsverlust und Nachtschweiß vorzufinden. Sie können sich entweder plötzlich oder auch über einen Zeitraum von mehreren Wochen präsentieren (Ried et al. 2015).

Ein Pleuraempyem kann akut auftreten, wobei vor allem aerobe Bakterien nachgewiesen werden. Subakute bis chronische Verläufe gehen dagegen meist mit anaeroben Infektionen und abgeschwächter Symptomatik einher. Das chronische Empyem mit Fibrothorax tritt nach etwa 6 Wochen ein (Kroegel et al. 1997).

1.1.3 Stadieneinteilung und Klassifikation

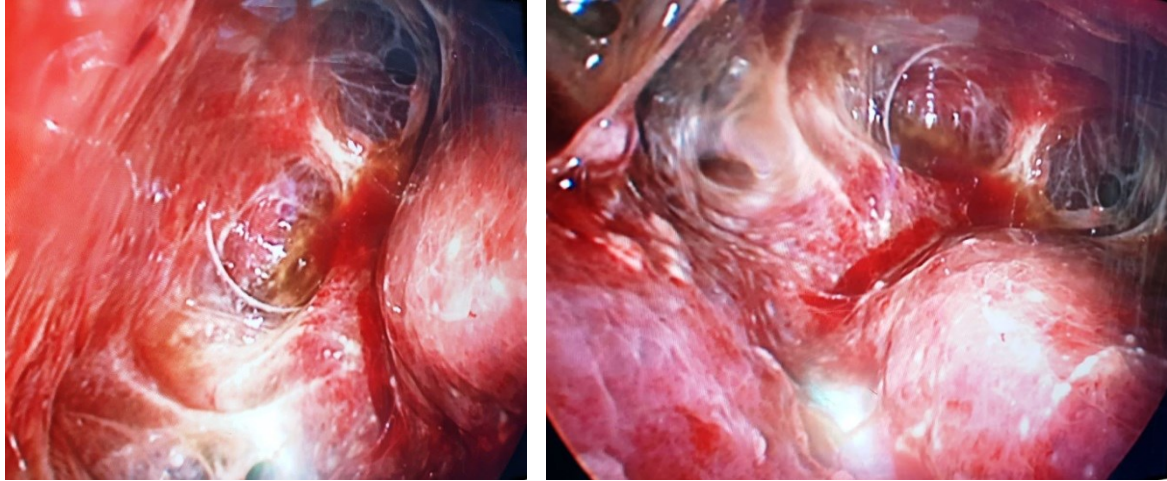
Es bestehen derzeit mehrere Ansätze, das Pleuraempyem bzw. Pleuraergüsse im Allgemeinen anhand verschiedener Kriterien einzuteilen. Die gängigste und bis heute gültige Klassifikation des Pleuraempyems nach seinem natürlichen Verlauf erfolgte 1962 durch die American Thoracic Society (ATS). Demnach werden drei Stadien der Erkrankung unterschieden (Hamm und Light 1997):

Das Stadium 1- die exsudative Phase- stellt die Reaktion der Kapillargefäße auf einen pleuralen Reiz dar und ist durch einen niedrigen Eiweiß- und Zellgehalt des Ergusses gekennzeichnet. Es besteht noch kein Einfluss auf die Lungenausdehnung. Diese Phase kann von sehr kurzer Dauer von ca. 48 Stunden sein.

Es folgt das Stadium 2- die fibrinopurulente Phase, welche ein infektiöses und trübes Pleurapunktat als Antwort auf die voranschreitende Bakterienbesiedelung beinhaltet. Es bilden sich fibrinöse Septen zwischen den Pleurablättern und die Lungenbeweglichkeit wird zunehmend eingeschränkt („captured lung“). Die Abbildungen 1 und 2 sind intraoperative Aufnahmen eines Pleuraempyems dieser Phase.

Nach ca. 10-21 Tagen erreicht das Empyem das Stadium 3- die Organisationsphase. Die Pleurahöhle fibrosiert und fixiert die Lunge vollständig. Das Exsudat erscheint eingedickt und eitrig. Daraus resultiert ein negativer intrapleuraler Druck, der die Gefahr einer, wenn auch seltenen,

Spontanperforation nach außen (Empyema necessitatis) oder innen (bronchopleurale Fistel) birgt (Andrews et al. 1962, Eichhorn et al. 2013, Sahn 2007).



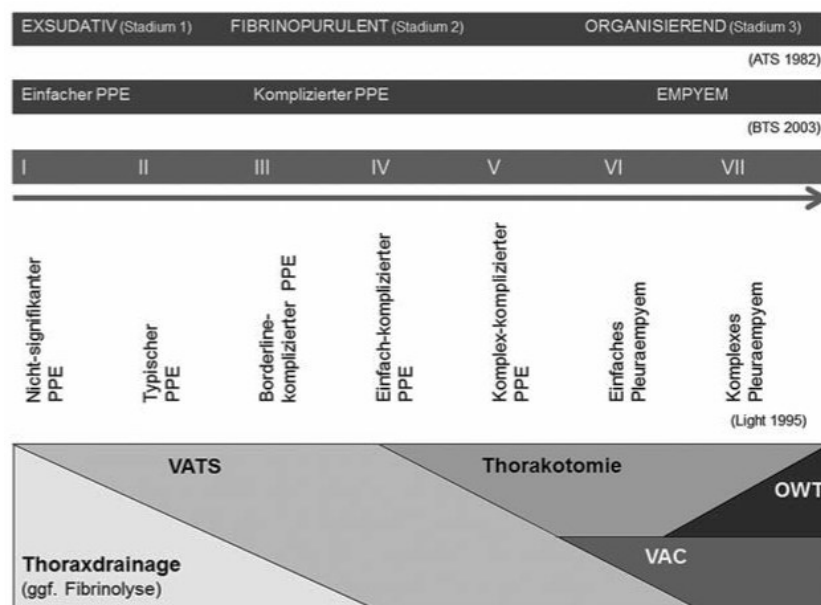
Abbildungen 1 und 2: Videothorakoskopische Aufnahmen eines Pleuraempyems rechts, Stadium 2, Keimnachweis: Streptococcus intermedius

1995 präzierte R.W. Light die Klassifikation von parapneumonischen Ergüssen (PPE) und Empyemen. Er unterschied 7 Klassen vom insignifikanten PPE bis hin zum komplizierten Pleuraempyem mit dazugehörigen radiologischen, laborchemischen und physikalischen Parametern. Zu jeder Klasse formulierte er die jeweils angemessene Behandlungsstrategie. Diese reicht von einfacher Beobachtung über Antibiotikagabe bis hin zu Thoraxdrainage und Dekortikation (Light 1995). Nachteil dieser Einteilung ist ihre hohe Komplexität, weshalb es an breiter klinischer Akzeptanz mangelt (Tasci et al. 2004). Die Tabelle 1 zeigt die Klassifikation nach Light.

Die ATS ging im Jahr 2006 den Empfehlungen Lights nach und vereinte beide Schemata in einem (Abbildung 3). Demnach werden Pleuraergüsse eingeteilt in einfache parapneumonische Ergüsse (exsudative Phase bzw. Klasse I und II nach Light), komplizierte parapneumonische Ergüsse (fibrinopurulente Phase bzw. Klasse III-V nach Light) und das Empyem (Organisationsphase bzw. Klasse VI und VII nach Light) (Ried et al. 2015, Tasci et al. 2004).

Tabelle 1: Light-Klassifikation für parapneumonische Ergüsse und Empyeme (Hecker et al. 2013)

parapneumonische Ergussklasse		Kennzeichen	Behandlung
Klasse I	nicht signifikant	Ergusslamelle < 10 mm Dicke im Röntgen	→ keine Punktion indiziert
Klasse II	typisch parapneumonisch	> 10 mm Dicke Glukose > 40 mg/dl, pH > 7,2 Gram-Färbung und Kultur negativ	→ Antibiotikatherapie allein
Klasse III	Borderline-Komplikation	7,00 < pH < 7,20 und/oder LDH > 1000 und Glukose > 40 mg/dl Gram-Färbung und Kultur negativ	→ Antibiotikatherapie plus serielle Punktion
Klasse IV	einfache Komplikation	pH < 7,00 und/oder Glukose < 40 mg/dl und/oder Gram-Färbung oder Kultur positiv keine Flüssigkeitseinschlüsse, kein freier Eiter	→ Thoraxdrainage plus Antibiotika
Klasse V	komplexe Komplikation	pH < 7,00 und/oder Glukose < 40 mg/dl und/oder Gram-Färbung negativ oder positive Kultur multiple Flüssigkeitseinschlüsse	→ Thoraxdrainageeinlage plus Fibrinolytikatherapie (benötigt in Ausnahmefällen VATS oder Dekortikation)
Klasse VI	einfaches Empyem	frei auslaufender Eiter einzelne Einschlüsse oder frei auslaufend	→ Thoraxdrainageeinlage und/oder Dekortikation
Klasse VII	kompliziertes Empyem	Eiter multiple Luft- und Flüssigkeitseinschlüsse	→ Thoraxdrainageeinlage plus Fibrinolytika benötigt Thorakoskopie oder Dekortikation



PPE= parapneumonischer Erguss, OWT= open window thoracostomy, VAC= vacuum assisted closure

Abbildung 3: Zusammenfassendes Schema der Klassifikation von PPE und Empyemen nach Light und der ATS mit Therapieempfehlungen (Ried et al. 2015)

Zwei weitere, in Deutschland weniger übliche, Einteilungsmöglichkeiten orientieren sich vordergründig an der Therapie des Pleuraempyems und stellen eher Behandlungsalgorithmen dar. Das American College of Chest Physicians (ACCP) entwickelte im Jahr 2000 ein Schema zur Risikostratifizierung mit zugehörigen Therapieoptionen anhand von Variablen wie der Anatomie des Pleuraraums und der Bakteriologie und Chemie der Pleuraflüssigkeit. In Großbritannien dagegen hält man sich an einen Behandlungsalgorithmus für Patienten mit pleuralen Infektionen, den die British Thoracic Society (BTS) 2010 eingeführt hat (Ried et al. 2015).

Es muss erwähnt werden, dass der Stellenwert und die Anwendung der aufgeführten Klassifikationen mit ihren jeweiligen Kennzeichen, vor allem des Pleurapunktats, im klinischen Alltag allerdings zu vernachlässigen sind. Der Großteil der Thoraxchirurgen legt den konzeptionellen Graduierungen kaum Bedeutung bei, da sie Diagnostik, Therapie und Stadium des Pleuraempyems anhand ihrer klinischen Erfahrung und Expertise bewerten, anstatt von pH-Wert, Glukose- oder LDH-Konzentrationen im Erguss auszugehen.

In die Betrachtung miteinbezogen werden sollte, dass es ungeachtet der typischen Stadieneinteilung des Pyothorax auch rezidivierende, toxische und chronisch verlaufende Pleuraempyeme gibt. Diese werden meist ohne weitere Bezeichnung im klinischen Sprachgebrauch unter dem Stadium 3 (ATS) zusammengefasst, sind jedoch aufgrund ihrer Komplexität noch schwieriger zu behandeln. Von einem chronischen Verlauf kann man nach 6 Wochen sprechen. Dieser resultiert aus der Organisationsphase nach langwieriger insuffizienter Behandlung und Komplikationen bei akutem Empyem. Prädisponiert sind Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten, in schlechtem Allgemeinzustand und Immunsupprimierte. Das chronische Pleuraempyem stellt eine lebensbedrohliche Situation dar, da sich die Bakterien metastatisch ausbreiten und generalisierte toxische Effekte bis hin zur Sepsis mit Multiorganversagen hervorrufen können. Außerdem besteht die Möglichkeit des Einbruchs in Nachbarorgane (Sziklavari et al. 2015a). Im Folgenden finden sich eine Röntgenaufnahme mit subtotaler Verschattung der Lunge links (Abbildung 4), eine Computertomographie (Abbildung 5) und eine Angio-CT (Abbildung 6) des Thorax eines Patienten des Universitätsklinikum Jena. Bei diesem bestand eine poststenotische Abszessperforation bei Unterlappenkarzinom links (pT1 pN0 L0 V0

R0), im Rahmen dessen sich ein chronisches Pleuraempyem links mit subtotaler Kompression der Lunge entwickelte.

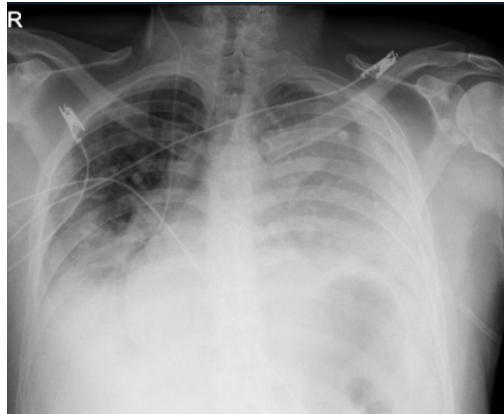


Abbildung 4: Röntgenbild eines chronischen Empyems links mit subtotaler Verschattung trotz liegender Drainage

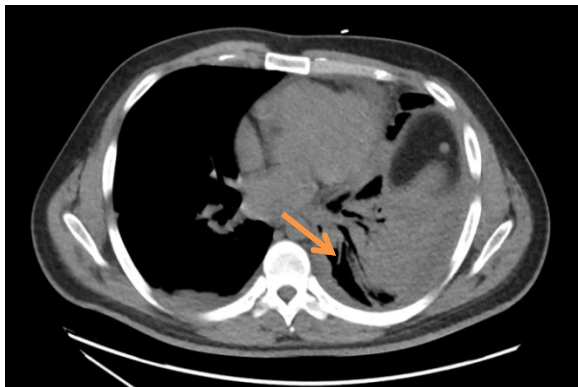


Abbildung 5 und 6: CT-Bild des Thorax ohne und mit Kontrastmittel bei chronischem Empyem links mit bronchopleuraler Fistel und Tumorokklusion (Karzinoid) des Segments 10 im linken Unterlappen (Pfeil)

1.1.4 Diagnostische Verfahren

Die Empfehlung „Never let the sun go down on a parapneumonic effusion.“, zeigt den Stellenwert der Diagnostik mit anschließendem unverzüglichem Therapiebeginn in geeigneter Form. Die Verdachtsdiagnose „Pleuraempyem“ (subsumiert) kann nach ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung, bei der auskultatorisch abgeschwächte Atemgeräusche, ein gedämpfter Klopfschall und eine verminderte Atemverschieblichkeit festzustellen sind, gestellt werden (Ried et al. 2015). Zusätzlich sind erhöhte Entzündungsparameter im Differentialblutbild

richtungsweisend und es sollten bei allen Patienten mit Verdacht auf eine pleurale Infektion aerobe und anaerobe Blutkulturen abgenommen werden.

Das Verfahren der Wahl für die initiale bildgebende Diagnostik, das Monitoring und Follow-Up ist die Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen (Davies et al. 2010). Viele praktizierende Thoraxchirurgen sind sich jedoch einig, dass eine Übersichtsaufnahme des Thorax vollkommen ausreichend ist, was zudem erhöhten Kosten und der Strahlenbelastung des Patienten entgegenwirkt. Ein abgekapselter Erguss mit Lufteinschlüssen an atypischer Position gilt als charakteristisches radiologisches Zeichen für ein Pleuraempyem, auch wenn prinzipiell erst Flüssigkeitsmengen ab 500ml detektierbar sind. Röntgenologische Merkmale für einen chronischen Verlauf sind die Deviation der Wirbelsäule zur Gegenseite, Verschiebung des Mediastinalraums nach ipsilateral, Verschmälerung der Interkostalräume auf der erkrankten Seite, Transparenzveränderungen des Lungenparenchyms und die abgerundete Erscheinung der Lunge im Recessus costodiaphragmaticus (Molnar 2007). Die Abbildung 7 zeigt eine Röntgenaufnahme eines Pleuraempyems im Stadium 3 rechts mit Zwerchfellhochstand, Verschattung des Recessus und einer Unterlappenatektase der betroffenen Seite.

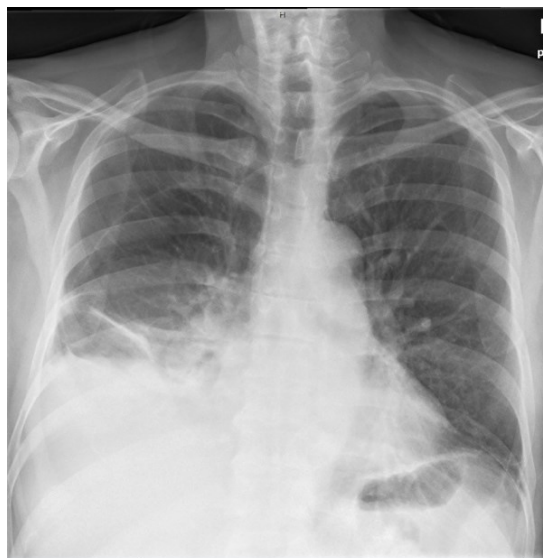


Abbildung 7: Röntgenbild eines Empyems Stadium 3, rechts

Um einen komplizierten PPE bzw. ein Empyem von einem einfachen Erguss unterscheiden zu können und die richtige Behandlungsmethode zu wählen, muss jede pleurale Flüssigkeitsansammlung, die über einen Randwinkelerguss hinausgeht,

diagnostisch punktiert werden (Peinemann und Sauerland 2011). Die sonografische Steuerung der Pleurapunktion senkt das Risiko für Organperforationen und Fehlpunktionen. Das Exsudat wird nach Aussehen, mikrobiologischen, zytologischen und biochemischen Parametern bewertet. Hierbei sind vor allem der pH-Wert und die Glukose- und LDH-Konzentration zu berücksichtigen. Beim einfachen PPE liegt der pH-Wert über 7,3, während das Empyem einen Wert von unter 7,1 aufweist. Ein pH-Wert von unter 7,2 gilt als Hauptindikator für die Einschätzung der Notwendigkeit einer Thoraxdrainage (Davies et al. 2010). Beim komplizierten PPE und beim Empyem sind LDH-Konzentrationen über 1000IE/l und Glukosekonzentrationen über 40mg/dl im Punktat charakteristisch (Ried et al. 2015).

Die CT-Untersuchung mit oder ohne Kontrastmittel und die Sonografie des Thorax können als ergänzende Methoden herangezogen werden. Mittels CT werden die Ausdehnung und die Lage des Ergusses und dessen Charakter und Ätiologie eingeschätzt. Vor allem können damit zugrundeliegende endobronchiale Obstruktionen, Ösophagusläsionen und maligne Prozesse ausgeschlossen und zwischen Pleuraempyem und Lungenabszess differenziert werden. Das Empyem stellt sich glatt begrenzt dar und trennt die verdickte viszerale von der parietalen Pleura, was als „split pleura sign“ in der CT zu sehen ist. Es komprimiert die Lunge. Ein Abszess hingegen verdrängt die Lunge nicht und es liegt keine Trennung der viszeralen von der parietalen Pleura vor (Kroegel et al. 1997). Die Abbildung 8 stellt eine CT-Aufnahme eines Pleuraempyems im Stadium 3 dar.

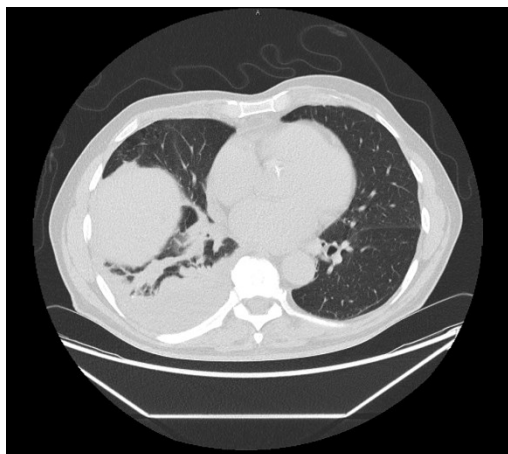


Abbildung 8: CT-Scan (nativ) eines Pleuraempyems Stadium 3, rechts

Die Ultraschalluntersuchung ist schnell und einfach durchzuführen, hat keine Strahlenbelastung und kann zuverlässig Lokalisation, Septenbildung und Dicke der Pleuraschwarte bestimmen und die Komplikationen der Pleurapunktion minimieren (Brims et al. 2010). Die Abbildung 9 zeigt ein Ultraschallbild mit basalem rechtsseitigem Pleuraerguss im Rahmen eines Empyems im Stadium 3.



Abbildung 9: Pleurasonographie eines Empyems Stadium 3 rechts mit Erguss im Recessus costodiaphragmaticus lateralis

1.2 Therapie

1.2.1 Behandlungsstrategien und Therapieziele

Trotz der Häufigkeit und hohen klinischen Relevanz von Pleuraempyemen liegen nur sehr wenige kontrollierte Therapiestudien zum Thema vor. Bis heute gibt es keine Übereinkunft zur optimalen Therapiestrategie. Die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften American Thoracic Society, American College of Chest Physicians und British Thoracic Society basieren alle auf Arbeiten niedriger Evidenz aufgrund zu geringer Fallzahlen im untersuchten Kollektiv. Oft bleiben der Grad der Pleurainfektion und ursächlichen Pneumonie, zugrundeliegende Komorbiditäten und die Lungenfunktion des Patienten in den Analysen und Empfehlungen ungeachtet. Derzeit beruht das Management der Erkrankung vor allem auf Erfahrungswerten der Kliniksärzte des jeweiligen Zentrums. Das Resultat fehlenden Vorliegens allseits akzeptierter und angewandter Diagnostik- und Therapiealgorithmen ist häufig die verspätete und inadäquate Versorgung von Pleuraempyemen (Szklavari et al. 2016, Tasci et al. 2004).

Die Behandlungsziele sind dabei recht eindeutig definiert. So beinhalten sie die Kontrolle und Beseitigung der Infektionsursache und die Prophylaxe bzw. Therapie einer Sepsis. Außerdem wird eine vollständige Eliminierung des intrapleurale Ergusses und der infizierten Gewebsanteile angestrebt. Schließlich soll eine Re-Expansion der Lunge und eine Verbesserung der Zwerchfellbeweglichkeit erfolgen.

Die Therapie des Pleuraempyems sollte stadienadaptiert sein und sich vor allem nach dem Allgemeinzustand des Patienten, den laborchemischen und mikrobiologischen Befunden und der Bildgebung, aber auch nach der Erfahrung des ärztlichen Teams richten (Ried et al. 2015).

Die Eckpfeiler bilden hierbei einerseits die konservativen bzw. nicht-chirurgischen Maßnahmen wie Antibiotikagabe, therapeutische Pleurapunktion, Thoraxdrainage und intrapleurale Fibrinolyse und andererseits die chirurgischen Behandlungsmethoden. Letztere umfassen die Wahl des Zugangsweges (videoassistierte Thorakoskopie, roboterassistierte Thorakoskopie oder offen-chirurgische Verfahren) und die Durchführung eines Débridements, einer Dekortikation, Empyemektomie oder gar einer Thorakoplastik, Anlage eines Thoraxfensters und die Vakuumtherapie.

1.2.2 Konservative Behandlungsmethoden

Der auf der Abbildung 10 dargestellte und von der British Thoracic Society 2010 veröffentlichte Algorithmus zum Management pleuraler Infektionen zeigt die grundlegende Vorgehensweise vor der Anwendung operativer Methoden in der Behandlung des Pleuraempyems. Die konservativen Therapiemöglichkeiten eignen sich vor allem für Empyeme im ATS-Stadium 1 und das anfängliche Stadium 2.

Schon beim Verdacht auf eine pleurale Infektion sollte demnach ein Pneumologe oder ein Thoraxchirurg eingebunden und von Beginn an auf die Thrombembolieprophylaxe und eiweißreiche Kost geachtet werden. Des Weiteren sind eine unverzügliche Antibiotikagabe und Punktion der Pleura zu gewährleisten. Lassen sich Eiter in der Pleurahöhle, eine Keimbesiedlung oder ein pH-Wert $<7,2$ im Erguss nachweisen, wird die Anlage einer Thoraxdrainage notwendig, welche bei weiterer klinischer Verschlechterung nochmals mittels CT oder Röntgen kontrolliert und korrigiert werden kann (Davies et al. 2010). Der kontrovers diskutierte Einsatz intrapleuraler Fibrinolytika wird von der BTS nicht empfohlen, wohingegen dieser von

anderen Autoren durchaus als konservativer Therapieansatz beschrieben wird für Patienten, bei denen die Standardtherapie versagt hat oder eine eingeschränkte Operabilität vorliegt (Breen und Daneshvar 2014, Ewig et al. 2016, Vaziri und Abed 2012).

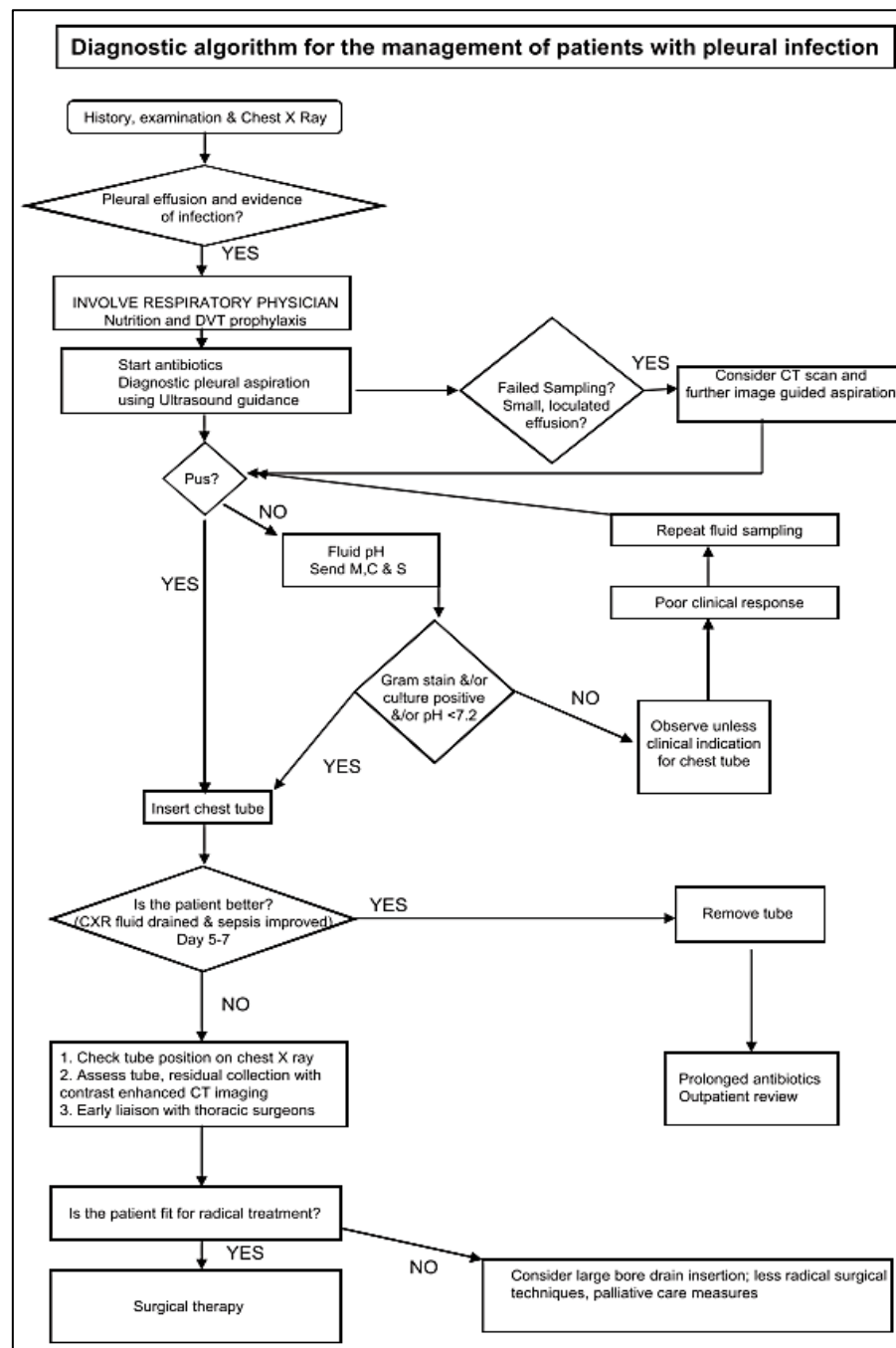


Abbildung 10: Behandlungsalgorithmus der British Thoracic Society für Patienten mit pleuraler Infektion (Originalkopie in englischer Sprache) (Davies et al. 2010)

Antibiotikagabe

Alle Patienten mit pleuraler Infektion müssen frühzeitig eine kalkulierte antimikrobielle Therapie erhalten, die sich am klinischen Bild, häufigen bakteriellen Erregern des Pleuraempyems und bekannten Resistenz- und Sensibilitätsmustern orientieren sollte. Auch die Frage, ob es sich um eine ambulant oder nosokomial erworbene Infektion oder gar ein schon toxisches Empyem mit Sepsis handelt, spielt bei der Wahl des Medikaments eine wichtige Rolle. Die Antibiose kann im Verlauf anhand der Ergebnisse der Blutkulturen und mikrobiologischen Untersuchung des Punktats angepasst werden (Breen und Daneshvar 2014).

Nahezu alle Antibiotika erreichen den Pleuraspalt gut und können ihre Wirkung dort entfalten. Nur Aminoglykoside werden im sauren Milieu des Empyems inaktiviert und sind zu vermeiden (Sahn 2007). Außer bei nachgewiesener Pneumokokkeninfektion sollten die gewählten Substanzen immer auch anaerobe Keime abdecken und bei nosokomial erworbenen Empyemen zusätzlich MRSA-Stämme. Auch wenn viele Erreger mittlerweile Penicillinresistenzen aufweisen, bleiben Beta-Laktam-Antibiotika Mittel der Wahl bei Infektionen durch *Streptococcus pneumoniae* und *milleri*. Es eignen sich besonders Aminopenicilline in Kombination mit Beta-Laktamaseinhibitoren (z.B. Amoxicillin-Clavulansäure, Piperacillin-Tazobactam), Cephalosporine der zweiten und dritten Generation mit Clindamycin oder ein Flourchinolon (z.B. Metronidazol) bei ausbleibendem Behandlungserfolg oder Unverträglichkeit. Weitere Alternativen sind Chloramphenicol und Carbapeneme.

Die Dauer der Antibiotikatherapie muss wiederum abhängig gemacht werden von klinischen, biochemischen und radiologischen Befunden und kann auch nach Klinikentlassung noch ambulant weitergeführt werden (Davies et al. 2010).

Pleurapunktion

Früher wurden wiederholte Pleurapunktionen vor allem für Empyeme im Frühstadium empfohlen. Dieses Verfahren gilt jedoch, auch wegen der erhöhten Kontaminationsgefahr, als veraltet und die Punktion hat nur noch diagnostische Relevanz (Light 2006). Bei Pleuraempyemen im ATS-Stadium 1 kann jedoch manchmal eine einmalige Pleurapunktion die vollständige Beseitigung des Ergusses und die Re-Expansion der Lunge bewirken und somit auch therapeutisch werden (Hecker et al. 2013).

Thoraxdrainage

Indikationen für eine Drainagetherapie sind die unzureichende Wirkung der Antibiose, ein Fortschreiten der Infektion, verdickte Pleura und Septierungen in der Bildgebung, Keimnachweis im Exsudat bzw. ein pH-Wert $<7,2$, Glukose $<40\text{mg/dl}$ oder LDH $>1000\text{IE/l}$. Die Einlage der Thoraxdrainage erfolgt mittels digitaler Kontrolle am Oberrand der unteren Rippe des jeweiligen Interkostalraums. Sie wird unter aseptischen Bedingungen in Lokal- oder Allgemeinanästhesie und möglichst ultraschall- oder CT-gestützt durchgeführt (Miller und Sahn 1987). Dabei ist die korrekte Positionierung der Drainage sehr viel entscheidender als die Wahl ihres Lumens. Kleinlumige Katheter (8-14Ch) erzielen in Studien ebenso gute Ergebnisse wie großlumige Varianten (24-32Ch), jedoch werden erstgenannte besser vom Patienten toleriert und sind mit weniger Schmerzen verbunden. Es sollte die Koppelung an eine kontinuierliche Saugdrainage (15-20cmH₂O) und eine tägliche Funktionskontrolle des Systems stattfinden (Light 2006, Tasci et al. 2004). Die kombinierte Saug-Spül-Behandlung mit isotonischer Kochsalzlösung oder 10%iger Povidon-Iod-Lösung kann mit speziellen Doppellumenkathetern vorgenommen werden, welche eine Diskonnektion obsolet machen.

Nach Einlage der Thoraxdrainage sollte sich der klinische und radiologische Befund innerhalb von 24 Stunden bessern. Andernfalls muss die Position des Katheters nochmals kontrolliert und korrigiert werden und eine Beratung über das weitere Vorgehen mit Einsatz intrapleuraler Fibrinolytika oder operativen Verfahren erfolgen (Ried et al. 2015).

Fibrinolyse

Die Studien und Meinungen zur intrapleuralen Fibrinolysetherapie sind noch immer widersprüchlich und lassen keine allgemeingültige Empfehlung zu (Sziklavari et al. 2015b). Design, Einschlusskriterien und Endpunkte der Studien differieren erheblich und die Fallzahlen sind teils zu niedrig. Allerdings belegt das Ergebnis einer aktuellen Metaanalyse sieben randomisierter Studien, dass durch den lokalen Einsatz von Fibrinolytika via Drainage die Notwendigkeit chirurgischer Interventionen und die Krankenhausverweildauer gesenkt werden können. Ein Vorteil hinsichtlich der Letalität ergibt sich jedoch nicht (Breen und Daneshvar 2014).

Die Fibrinolyse ist vor allem in der frühen fibrinopurulenten Phase, bei Patienten mit hohem Operationsrisiko oder fehlender Operationseinstimmung in Betracht zu ziehen. Sie erfolgt durch Einbringung von Urokinase (100000IE pro Tag), Streptokinase (250000IE pro Tag) oder Alteplase über die Thoraxdrainage in den Pleuraraum und soll helfen, bereits vorhandene Septierungen zu lösen (Breen und Daneshvar 2014, Ewig et al. 2016).

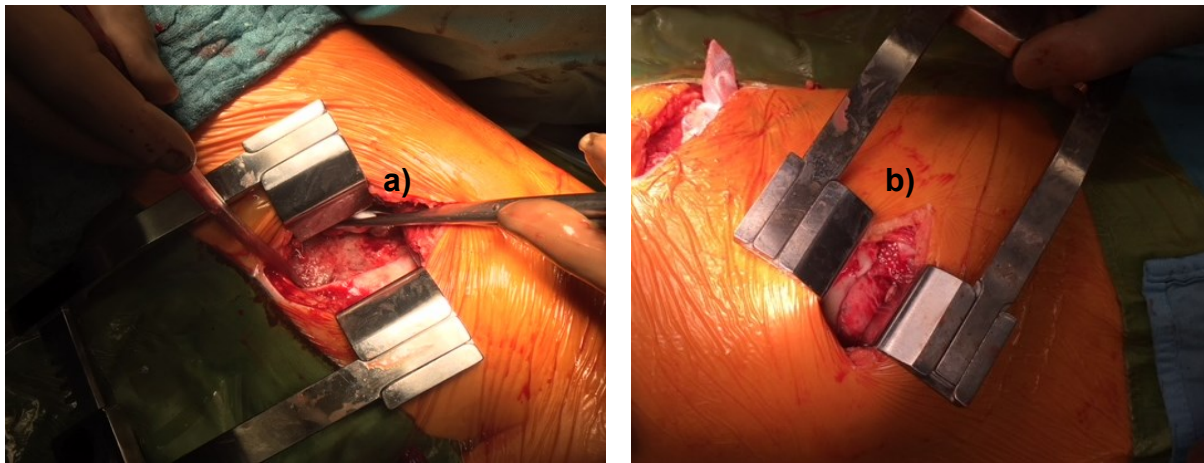
1.2.3 Chirurgische Behandlungsmethoden

Die operative Versorgung sollte frühestmöglich bei Ineffektivität der alleinigen Thoraxdrainage und vor allem beim Übergang in ein fibrinopurulenten Empyem und stabilem Patienten eingeleitet werden (Sahn 2007).

Während die chirurgische Therapie im Stadium 1 nach ATS überwiegend aus alleinigem Débridement besteht, wird im Stadium 2 meist zusätzlich eine Dekortikation bzw. Pleurektomie oder Empyemektomie notwendig, an welche sich postoperativ eine Spülung (Lavage) der Pleurahöhle anschließt. In der finalen Organisationsphase muss eine Dekortikation mit Ausräumung der Empyemhöhle erfolgen und bei nicht beherrschbarer septischer Pneumonie eine geplante Second-look-OP oder sogar die vorübergehende Anlage eines Thoraxfensters (open window thoracostomy) in Erwägung gezogen werden. Sollte die Fesselung der Lunge persistieren, besteht die Möglichkeit der Durchführung einer Thorakoplastik mit Rippenresektion, die der Reduktion des verbliebenen Hohlraums dienen kann. Nach Ausschöpfung dieser chirurgischen Verfahren und für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand existiert darüberhinaus die intrathorakale Vakuumtherapie (vacuum assisted closure) (Ried et al. 2015, Sziklavari et al. 2015a).

Weiterhin abzuwägen ist die Art des operativen Zugangsweges für das jeweilige Empyemstadium, den gesundheitlichen Zustand des Patienten, die geplante Prozedur und abhängig von der Expertise des Chirurgen. Auch hier existieren bislang keine standardisierten Leitlinien. Prinzipiell gibt es zwei thorakoskopische Möglichkeiten, die wahlweise uni-, duo- oder triportal durchgeführt werden können: Die VATS (videoassistierte Thorakoskopie), bei der mittels Videokamera, dünner Staboptik und speziellem Instrumentarium (Nadelhalter, Endo-Klammergeräte, Scheren, Dissektoren, Spül-Saug-Rohre) bei Doppellumenintubation und unilateraler Ventilation auf der kontralateralen Seite unter Sicht minimalinvasiv operiert werden

kann und die seltener praktizierte RATS (roboterassistierte Thorakoskopie). Ein Video zur Durchführung letzterer mithilfe des Da Vinci Roboter-Operationssystems am Universitätsklinikum Jena kann auf dem Youtube-Kanal „HTChirurgie“ unter dem Titel „Da Vinci Operationssystem HTChirurgie- Universitätsklinikum Jena“ (Link: <https://www.youtube.com/watch?v=oDPK7dje2gQ>) eingesehen werden. Daneben besteht das offen-chirurgische Verfahren der Thorakotomie mit Verwendung eines Rippenspreizers (Abbildungen 11 und 12).



Abbildungen 11 und 12: Offen-chirurgische Behandlung des Pleuraempyems mittels anterolateraler Thorakotomie (a) und Zielthorakotomie (b) im 8. ICR des Recessus costodiaphragmaticus rechts

Auch wenn der bisher einzig nachgewiesene relevante Vorteil der minimalinvasiven thorakoskopischen Methode gegenüber der Thorakotomie die Schmerzreduktion ist, sind sich die Fachgesellschaften über den frühzeitigen primären Einsatz der VATS einig (Ewig et al. 2016). Sollten sich intraoperativ nicht kontrollierbare Pleuraverschwartungen oder sonstige Komplikationen darstellen, kann durch einen 5-7cm langen Schnitt ca. 10cm unterhalb der Axilla eine Konversion in ein offen-chirurgisches Verfahren vorgenommen werden.

Am Ende der jeweiligen Operation werden meist ein bis zwei Drainagen eingelegt, um die vollständige Ausdehnung der Lunge zu erreichen. Die Entfernung dieser erfolgt dann befundadaptiert bei negativen mikrobiologischen Ergebnissen, ausreichender Lungenausdehnung, Förderung von unter 200ml pro Tag und in der Regel etwa nach 5 Tagen. Postoperativ wird der Patient zunächst für etwa 1-2 Tage

auf IMC- oder Intensivstation verlegt. Die Aufenthaltsdauer dort bis zur Verlegung auf Normalstation hängt von den vorliegenden Komorbiditäten und postoperativen Komplikationen ab (Colice et al. 2000, Ewig et al. 2016).

Débridement

Das chirurgische Débridement (oder auch „Wundtoilette“) eignet sich zur Sanierung der infizierten viszeralen und parietalen Pleura durch Abtragung von entzündlichem und geschädigtem Gewebe und Belägen mittels Skalpell oder scharfem Löffel. Dabei erfolgt keine Entfernung von Organstrukturen. Anschließend wird die Pleurahöhle beispielsweise mit isotonischer Kochsalzlösung, Fibrinolytika oder Antiseptika wie jodhaltige Desinfektionslösungen, Betailsodona und Taurolidin gespült. Das Verfahren soll eine Wundbeobachtung ermöglichen, die Heilung fördern und eine sekundäre Infektion des verbliebenen Gewebes verhindern (Hecker et al. 2013, Byun et al. 2013).

Dekortikation und Pleurektomie

Unter Dekortikation (lateinisch für „Entrindung“) versteht man die Resektion krankhaft veränderter und narbig verdickter Organkapseln und –hüllen. Im Falle des Pleuraempyems bedeutet das die Befreiung der Lunge, des Zwerchfells und der Brustwand von der fesselnden, infektiösen Schwarte mittels Schere, Elektrokauter oder scharfem Löffel. Laut Definition kann, muss diese aber die Entfernung der viszeralen Pleura nicht enthalten. Die parietale Pleurektomie ist jedoch immer Teil einer erfolgreichen Dekortikation. Die Ziele des Verfahrens sind die vollständige Entfaltung der Lunge mit Re-Mobilisierung von Zwerchfell und Thoraxwand und der Verschluss des Pleuraraums mit Beseitigung des entzündlichen Ergusses. Erfolgt die Mobilisation und die Entfernung des Empyemsacks ohne Eröffnung des selbigen und damit ohne Verteilung des purulenten Inhaltes in der restlichen Pleurahöhle, bezeichnet man dies als Empyemektomie (Hecker et al. 2013, Tasci et al. 2004).

Die komplette Dekortikation mit restloser Aufhebung der Restriktion des Lungenparenchyms ist nur selten möglich. Durch schachbrettartiges Einschneiden der entsprechenden Schwartenareale bis unmittelbar subpleural kann jedoch eine bessere Entfaltung der Lunge erreicht werden. Dies bezeichnet man als Skarifizierung. Wird nun die Lunge vorsichtig angebläht, können die rautenförmigen Felder bis zur nahezu vollständigen Re-Expansion des darunterliegenden

Lungengewebes auseinanderweichen (Ried et al. 2015, Schmid und Stockhausen 2005, Engelmann 1998).

Die Operation sollte primär thorakoskopisch mittels VATS erfolgen und nur bei Komplikationen, unbefriedigendem Ergebnis oder fortgeschrittenem und wiederkehrendem Empyem offen-chirurgisch durchgeführt werden (Zahid et al. 2011). Die Indikation ist möglichst früh zu stellen, da die minimalinvasive und schonendere VATS-Dekortikation vor allem im Stadium 2 nach ATS noch erfolgversprechend ist. Im Spätstadium muss häufig eine Konversion bzw. offen-chirurgische Dekortikation erfolgen (Pötzger et al. 2016).

Die Abbildung 13 stellt den OP-Situs während des VATS-Débridements und der Dekortikation eines Pleuraempyems im Stadium 2 bis 3 dar.

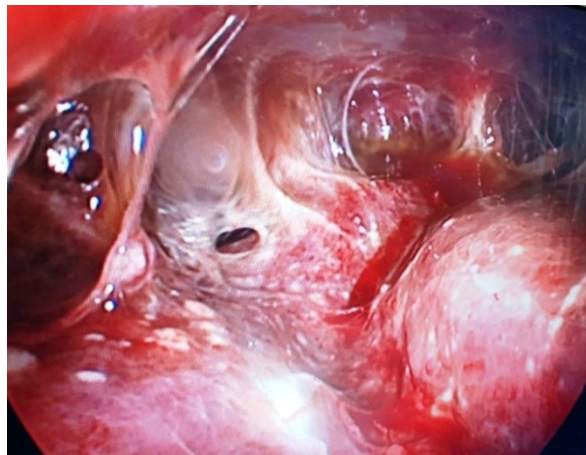


Abbildung 13: Intraoperatives Bild, VATS Stadium 2-3

Lungenresektion

Liegen irreversible Lungenparenchymdestruktionen vor, können neben der Dekortikation zusätzlich Lungengewebsentfernungen unterschiedlichen Ausmaßes erforderlich sein. Man differenziert dabei anatomische und nichtanatomische Resektionen (Tscheliessnigg et al. 2005). Zu den anatomischen Lungenresektionen gehören:

- Die Pneumonektomie, welche indiziert ist bei vollständig zerstörter und infizierter Lunge (destroyed lung) und bei zentralem Bronchialkarzinom. Zuerst werden auf der betreffenden Seite der Hauptast der Arteria pulmonalis, die

beiden Pulmonalvenen und der Hauptbronchus durchtrennt. Anschließend erfolgt die Entfernung des gesamten Lungenflügels.

- Bei der Lobektomie wird ein Lungenlappen reseziert. Dazu werden zuvor die zugehörigen Segmentgefäße und der Lappenbronchus durchtrennt. Sie findet Anwendung bei Bronchiektasien und Bronchialkarzinomen (Abbildung 14).
- Bei Bronchialkarzinomen mit geringen Ausmaß, Metastasen und Einschränkung der Lungenfunktion kann eine Segmentresektion erfolgen. Das entsprechende Lungensegment, die Segmentgefäße und der Segmentbronchus werden dabei entfernt.



Abbildung 14: Lungenresektat bei Pleuraempyem nach Abszessperforation (Pfeil)

Eine nichtanatomische (atypische) Lungenresektion ist die Keilresektion. Es werden unterschiedlich große keil- oder kegelförmige Lungenteilstücke entnommen. Dazu verwendet man Klammergeräte, Laser oder reseziert das Gewebe manuell mit anschließender Widerlagernaht. Das Verfahren kann auch videothorakoskopisch durchgeführt werden. Es ist indiziert bei peripheren Prozessen, zur Tumorentfernung und bei Lungenbiopsien (Bruch und Trentz 2008, Schumpelik et al. 2006).

Der entstandene Leerraum wird nach Lobektomie, Keil- oder Segmentresektion vom Zwerchfell und der Restlunge ausgefüllt. Nach Pneumonektomie entsteht in der betroffenen Brusthöhle ein Exsudat, welches nach Monaten organisiert wird (Schumpelik et al. 2006). Postoperativ muss besonders die Einsekundenkapazität (FEV_1) überprüft werden. Diese sollte den Wert von 1 Liter pro Sekunde nicht unterschreiten. Nach der Pneumonektomie wird das FEV_1 auf der linken Seite um 40-

50% und auf der rechten Seite um 50-60% reduziert. Bei einer Lobektomie erfolgt lediglich eine Verminderung um bis zu 30% (Bruch und Trentz 2008).

Thorakoplastik

Zu den erweiterten Therapiemaßnahmen, die erwogen werden müssen, wenn sich die Lunge nach Empyembehandlung nicht mehr ausreichend ausdehnen kann (vor allem bei Pleuraempyem nach Pneumonektomie), gehören die Thorakoplastik bzw. die Thorakomyoplastik. Diese werden nur noch in seltenen Fällen durchgeführt und sind vergleichsweise große, kosmetisch verstümmelnde Eingriffe. Sie dienen der Behandlung der Resthöhlenproblematik und damit der Verhinderung von Empyemrezidiven im verbliebenen Hohlraum (Ried et al. 2015, Schmid und Stockhausen 2005). Dazu wird das knöcherne Thoraxskelett entfernt, wodurch die Organe und muskulären Anteile der Brustwand in die Höhle sinken und den Defekt ausfüllen. Die Grundlagen zur Durchführung dieser Technik wurden von SIMON, ESTLÄNDER und SCHEDE beschrieben. Da jedoch auch die SCHEDESCHE Thorakoplastik einen enorm großen, blutigen und gefährlichen Eingriff darstellt, wurde das Verfahren über die Zeit durch Untergliederung in diverse Teilabschnitte und Abänderungen der Schnittführung, beispielsweise durch BRAUN (Abbildung 15), KIRSCHNER und SAUERBRUCH, vielfach weiterentwickelt und verbessert (Kleinschmidt 2013).

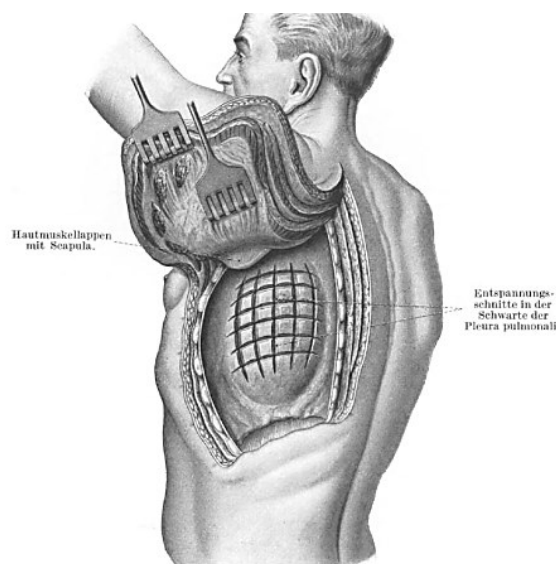


Abbildung 15: SCHEDESCHE Thorakoplastik abgeändert nach BRAUN mit Skarifizierung der Pleuraschwarte (Kleinschmidt 2013)

Somit bestehen zahlreiche verschiedene Varianten der Thorakoplastik nebeneinander. Einerseits besteht die Möglichkeit der subperiostalen Resektion, bei welcher die Periosthülle nicht mitreseziert wird. Andererseits kann auch eine extraperiostale Resektion mit kompletter Entfernung von Rippe und Periost durchgeführt werden. Weiterhin unterscheidet man die totale Thorakoplastik mit Beseitigung der posterioren Anteile der Rippen 1 bis 11 von der partiellen Thorakoplastik, wenn nur die Rippen 5 bis 9 reseziert werden. Werden zusätzlich extraskelettale Muskeln wie z.B. der Musculus latissimus dorsi, der Musculus serratus anterior, der Musculus pectoralis major oder das Omentum majus zur Desobliteration der Resthöhle genutzt, spricht man von einer Thorakomyoplastik (Abrashanoff 2011, Bruch und Trentz 2008).

Thoraxfenster

Das Thoraxfenster, oder auch Thorakostoma, findet Anwendung bei Patienten mit persistierender Infektsituation, lokalisierten Empyemresthöhlen und chronischem, aus funktionellen Gründen nicht dekortizierbarem Empyem (meist in der Organisationsphase) (Schumpelik et al. 2006, Tscheliessnigg et al. 2005). Es werden im Wesentlichen zwei Prozeduren unterschieden:

Das Konzept der Eloesser-Plastik existiert seit 1935 und erfolgt durch eine U-Inzision über der Empyemhöhle und die gleichzeitige Entfernung von mindestens zwei Rippen. Der Hautlappen wird in das Fenster geschwenkt und an dessen Rückseite fixiert.

Die Clagett-Prozedur wurde 1963 für die Therapie des Pleuraempyems nach Pneumonektomie bei Bronchusstumpfsuffizienz veröffentlicht. Bei dieser Technik werden ein bis zwei Rippen teilreseziert, der Bronchusstumpf durch direkte Naht verschlossen und die Haut mit dem Rand des Fensters vernäht.

Bei beiden Techniken kann über das entstandene Thorakostoma die Resthöhle täglich gereinigt werden, über mehrere Wochen eine Spül- und Tamponadebehandlung erfolgen und Antibiotikallösung instilliert werden (Sziklavari et al. 2015a). Entweder obliteriert der Hohlraum somit durch narbige Spontanheilung oder kann später myoplastisch aufgefüllt und gedeckt werden. Das Thoraxfenster bildet letztlich die Notlösung, um ein Pleuraempyem zu heilen, wenn alle konservativen und chirurgischen Maßnahmen versagen (Schmid und Stockhausen

2005, Tscheliessnigg et al. 2005). Die Abbildung 16 zeigt ein linksseitiges Thorakostoma.



Abbildung 16: Thoraxfenster bei chronischem Pleuraempyem, links

Vakuumtherapie

Im Jahr 2006 wurden erstmals Erfahrungen zur intrapleurale Vakuumtherapie publiziert. Seither gewinnt diese, als sinnvolle Ergänzung zur traditionellen Thoraxfenster-Anlage mit offener Wundbehandlung, welche oft eine eingeschränkte Lebensqualität und einen verlängerten Krankheitsverlauf zur Folge hat, zunehmend an Bedeutung. Sie wird vordergründig als sekundäre Therapie bei kompliziertem, persistierendem Pleuraempyem nach Ausschöpfung der operativen Möglichkeiten angewandt. Auch Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und schlechter Wundheilung (Diabetes mellitus, Immunsuppression, Adipositas) können von der VAC-Therapie profitieren (Sziklavari et al. 2011, Ried et al. 2015).

Zunächst erfolgt die Anlage eines Thorakostomas mit der Resektion von 2-4 Rippen und darüber die Einbringung eines Schaumstoffschwamms in das Wundbett. Nach der Abdichtung wird eine elektronische Pumpe angeschlossen, die einen kontrollierten, lokal begrenzten Unterdruck zwischen 75 und 125mmHg in der Wunde generiert. Der Sog kann kontinuierlich oder intermittierend gewählt werden. Dieses System dient der Säuberung der Wunde und sofortigen Entfernung infektiösen Sekrets. Es verbessert die Re-Expansion der Lunge, fördert die Bildung von Granulationsgewebe und die Durchblutung der Wunde und reduziert Wundödeme. Somit wird der Heilungsprozess akuter und chronischer Wunden beschleunigt und zugleich für den Patienten komfortabler, hygienischer und geruchsneutraler gestaltet

(Sziklavari et al. 2015a). Die Abbildung 17 zeigt exemplarisch die Anwendung der intrathorakalen Vakuumtherapie.



Abbildung 17: Darstellung der intrapleuralen VAC-Therapie mit Thoraxfensterung (Sziklavari et al. 2015a)

Seit dem Jahr 2012 existiert ein minimalinvasives Verfahren (Mini-VAC), bei welchem keine klassische Thoraxfenster-Anlage mit Rippenresektion mehr notwendig ist (Abbildung 18). Hierbei wird lediglich eine Mini-Thorakotomie mit 5-6cm langem Schnitt ohne Anwendung eines Rippenspreizers durchgeführt. Vorteile dieser Methode sind die kurze Behandlungsdauer und eine rasche Heilung mit Wiederverschluss der Thoraxwunde (Sziklavari et al. 2013). Zusätzlich wurde 2013 zum ersten Mal die intrapleurale Spülung mit Antiseptika über die Mini-VAC (Mini-VAC-Instill) zur Therapie des Pleuraempyems erprobt. Dadurch können die Keimeradikation beschleunigt und die Gefahr der Wiederbesiedelung gesenkt werden.

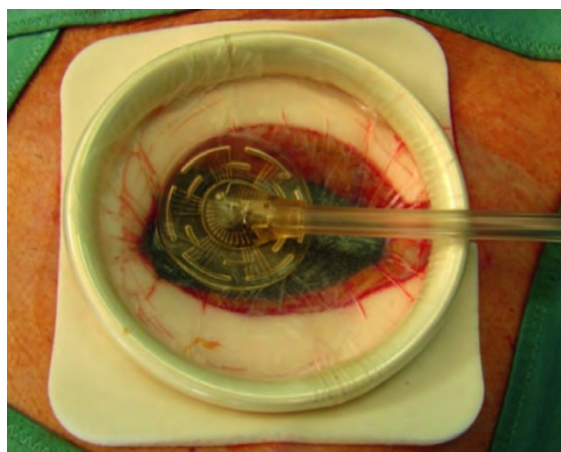


Abbildung 18: Intrapleurale Mini-VAC (Sziklavari et al. 2013)

Die intrathorakale Vakuumversiegelung bietet daher eine neue erfolgsversprechende Behandlungsstrategie des Pleuraempyems, zu der jedoch noch randomisierte Studien mit ausreichender Evidenz fehlen. Sie löst indes keinesfalls das chirurgische Débridement als Grundpfeiler der Wund- und Empyemtherapie ab (Ried et al. 2015, Sziklavari et al. 2015a).

1.2.4 Allgemeine intra- und postoperative Komplikationen

Das allgemeine Operationsrisiko der verschiedenen Verfahren liegt bei 1,5-3%. Etwa 90% der Behandelten können nach primärer Therapie geheilt werden. Komorbiditäten und ein reduzierter Allgemeinzustand erhöhen jedoch die Morbidität und Letalität signifikant.

Da die Pleuraschwarte oftmals erhebliche Verwachsungen mit der Lunge und dem Zwerchfell aufweist und nur schwer von diesen zu lösen ist, können Komplikationen wie Lungenparenchymverletzungen mit Luftleck und intra- und postoperativen Blutungen und Zwerchfelllacerationen auftreten. Meist ist eine prolongierte Drainagebehandlung mit vermehrter Sekretion die Folge. Auch die intraoperative Verletzung des Nervus phrenicus und postoperative Wundheilungsstörungen können Probleme darstellen. Als relevante unspezifische Komplikationen nach Pleuraempyemchirurgie gelten Kolonischämien, Herzrhythmusstörungen, Sepsis und das Nierenversagen (Schmid und Stockhausen 2005).

2 Fragestellung und Ziele der Studie

Trotz einer Vielzahl an modernen konservativen und thoraxchirurgischen Behandlungsmöglichkeiten stellt das Pleuraempyem vor allem im fortgeschrittenen Stadium noch immer eine große therapeutische Herausforderung dar und ist mit einer hohen Morbidität und Letalität verbunden. Erschwerend kommt hinzu, dass kein einheitlicher nationaler und internationaler Behandlungsalgorithmus oder Richtlinien zur Wahl des geeigneten operativen Verfahrens für das jeweilige Empyemstadium existieren.

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung mit dem Ziel, den Ist-Zustand am Universitätsklinikum Jena (UKJ) bezüglich der Therapie des Pleuraempyems verschiedener Stadien zu erfahren und das Patientenkollektiv in den Kontext international diskutierter Studienergebnisse zu stellen.

Im Zeitraum von Januar 2014 bis einschließlich Dezember 2016 wurden 157 Patienten in die Analyse eingeschlossen, um die angewendeten chirurgischen Verfahren kritisch zu beleuchten und das Outcome hinsichtlich der Letalität, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf Intensivstation (ITS), Verlauf und den postoperativen Komplikationen zu vergleichen und in Zusammenhang mit dem Erkrankungsstadium, Erregernachweis und den Komorbiditäten zu bringen.

Die durchgeführte Studie dient weiterhin dem Ziel, die bestmögliche Behandlungsstrategie für Pleuraempyempatienten herauszufiltern und somit die zukünftige therapeutische Entscheidungsfindung zu erleichtern und die Notwendigkeit der Anlage von Thoraxfenstern zu reduzieren.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

In die vorgelegte Studie wurden Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Die Patienten mussten sich im Zeitraum vom Januar 2014 bis einschließlich Dezember 2016 in stationärer Behandlung an der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Jena (UKJ) befunden haben.
- Es musste die Diagnose eines Pleuraempyems mit (J86.0) oder ohne Fistel (J86.9) jeglicher Ätiologie gestellt worden sein.

Die Gesamtzahl der während des 3-jährigen Beobachtungszeitraums eingeschlossenen Fälle beträgt 157, darunter 107 männliche und 50 weibliche Patienten. Die am UKJ behandelten Pleuraempyeme werden stets anhand der Klassifikation der ATS in das Stadium 1 (exsudative Phase), 2 (fibrinopurulente Phase) oder 3 (Organisationsphase) eingestuft. Die genaue Charakterisierung des Patientenkollektivs erfolgt in Kapitel 4.1.

3.1.2 Art und Durchführung der Studie

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von 3 Jahren. Die Analyse wurde klinisch initiiert. Zunächst wurden alle Patienten aufgelistet, die von 01/2014 bis 12/2016 am UKJ mit den ICD-10-Diagnosen J86.0 und J86.9 therapiert wurden. Die exakten Daten wurden anschließend Arztbriefen, OP-Berichten und mikrobiologischen Befunden entnommen, die im klinikinternen Patienteninformationssystem SAP® (SAP AG, Walldorf, Deutschland) und im herz- und thoraxchirurgischen Datenerfassungsprogramm THGQIMS® (THGQIMS, Münster, Deutschland) archiviert sind. Recherchierte und in eine Microsoft®-Excel®-Datentabelle (Microsoft Corporation 2010, Unterschleißheim, Deutschland) überführte Charakteristika waren dabei das Erkrankungsalter und Geschlecht des Patienten, Komorbiditäten und Risikofaktoren, mikrobiologische Daten, Therapieart

und Notwendigkeit einer Konversion von thorakoskopischer zu offen-chirurgischer Behandlung, Antibiotikatherapie, postoperative Komplikationen und die Aufenthaltsdauer auf ITS und Normalstation.

Als „geheilt“ galten Patienten, die nach Hause oder in eine Rehabilitationsanstalt entlassen werden konnten oder auf eine Station mit anderem Behandlungsfokus verlegt wurden, ohne rezidivierendem Pleuraempyem innerhalb von 30 Tagen. Das Therapieversagen wurde definiert als ungeplante Wiederaufnahme des Patienten zur Reoperation wegen erneutem Pleuraempyem oder Tod innerhalb von 30 Tagen.

Primärer Endpunkt der Studie war die stationäre Letalität. Als sekundäre Endpunkte wurden die stationäre Aufenthaltsdauer, die Therapieart, der Erregernachweis und die Rezidivrate festgelegt. Die Ergebnisse wurden weiterhin hinsichtlich des vorliegenden Empyemstadiums verglichen.

3.2 Eigene diagnostische und therapeutische Vorgehensweisen

Sowohl das Prozedere der Diagnostik und OP-Indikationsstellung für Pleuraempyeme, als auch der Behandlungsalgorithmus an sich weichen am UKJ aufgrund hausinterner, ärztlicher Erfahrungswerte und Expertise teilweise von den in Kapitel 1.2 beschriebenen Vorgehensweisen ab und werden im Folgenden dargelegt.

3.2.1 Diagnostik

Alle klinischen Abteilungen sind fähig, die Diagnose eines Pleuraergusses zu stellen. Dazu dient neben Anamnese und klinischer Untersuchung an unserer Einrichtung vorzugsweise die native Computertomografie des Thorax. Bei Evidenz für das Vorliegen eines infizierten Ergusses wird mittels sonografisch gesteuerter Pleurapunktion eine Probe gewonnen und mikrobiologisch, zytologisch und laborchemisch untersucht. In den Prozess sollte nun ein Pneumologe miteinbezogen werden. Kann ein entzündliches, eitriges Exsudat nachgewiesen werden, erfolgt die Anlage einer Thoraxdrainage, welche nach maximal zwei Tagen eine klinische Besserung mit Beseitigung des Ergusses zur Folge haben sollte. In diesem Fall kann die Drainage entfernt werden. Zur Kontrolle dienen eine native Computertomografie oder eine CT-Angiografie.

Wenn Sepsis und Pleuraerguss weiterhin nicht zu kontrollieren und zu beheben sind, wird bei instabilen, nicht OP-fähigen Patienten die Drainage fortgeführt und ein

palliatives Konzept eingeleitet. Bei OP- und narkosefähigen Patienten wird nun der Thoraxchirurg hinzugezogen, um die geeignete operative Therapiestrategie auszuwählen. Die Abbildung 19 stellt diesen eigenen adaptierten Algorithmus dar.

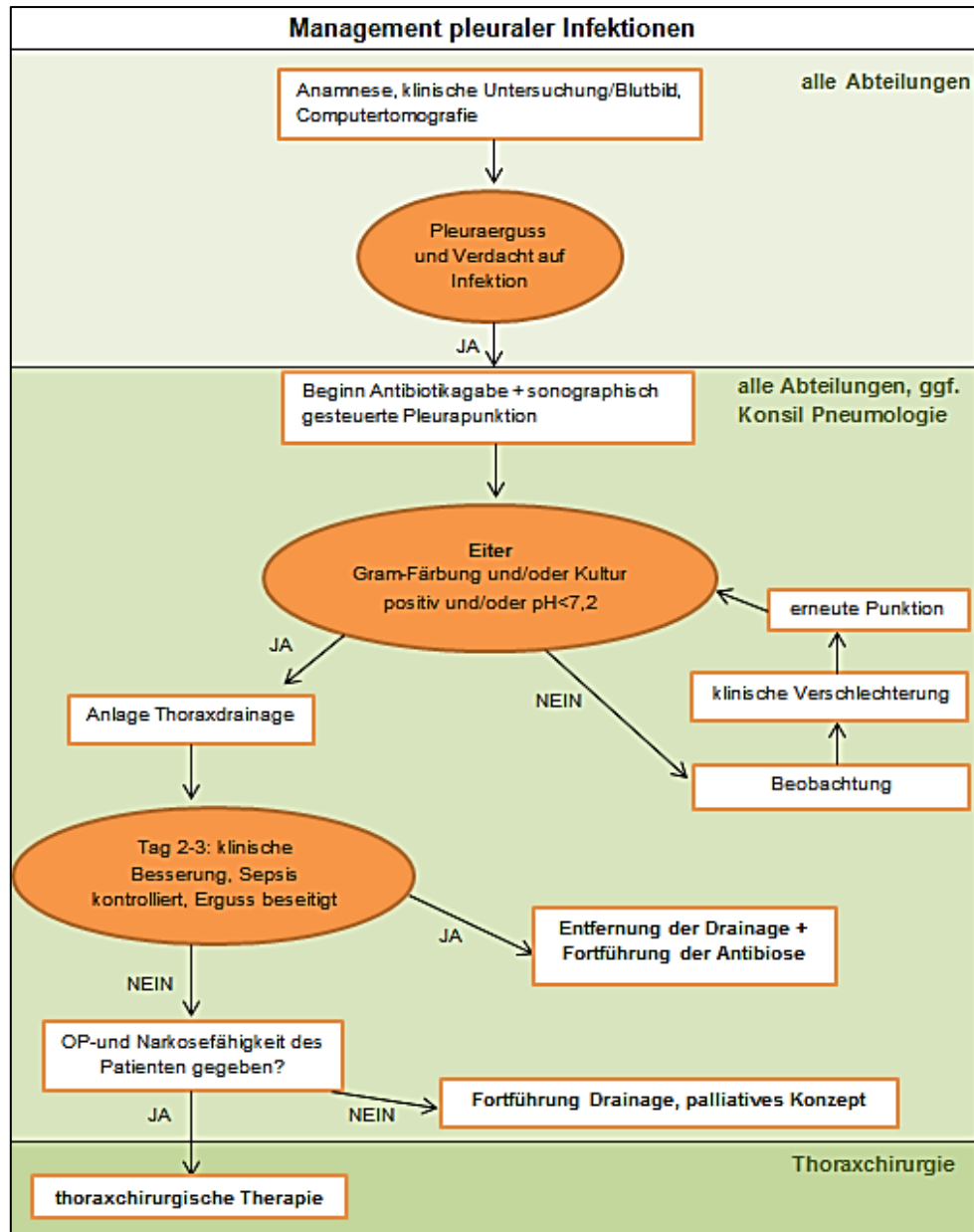


Abbildung 19: Algorithmus für das klinikinterne diagnostische und präoperative Management von Patienten mit pleuralen Infektionen

3.2.2 Therapie

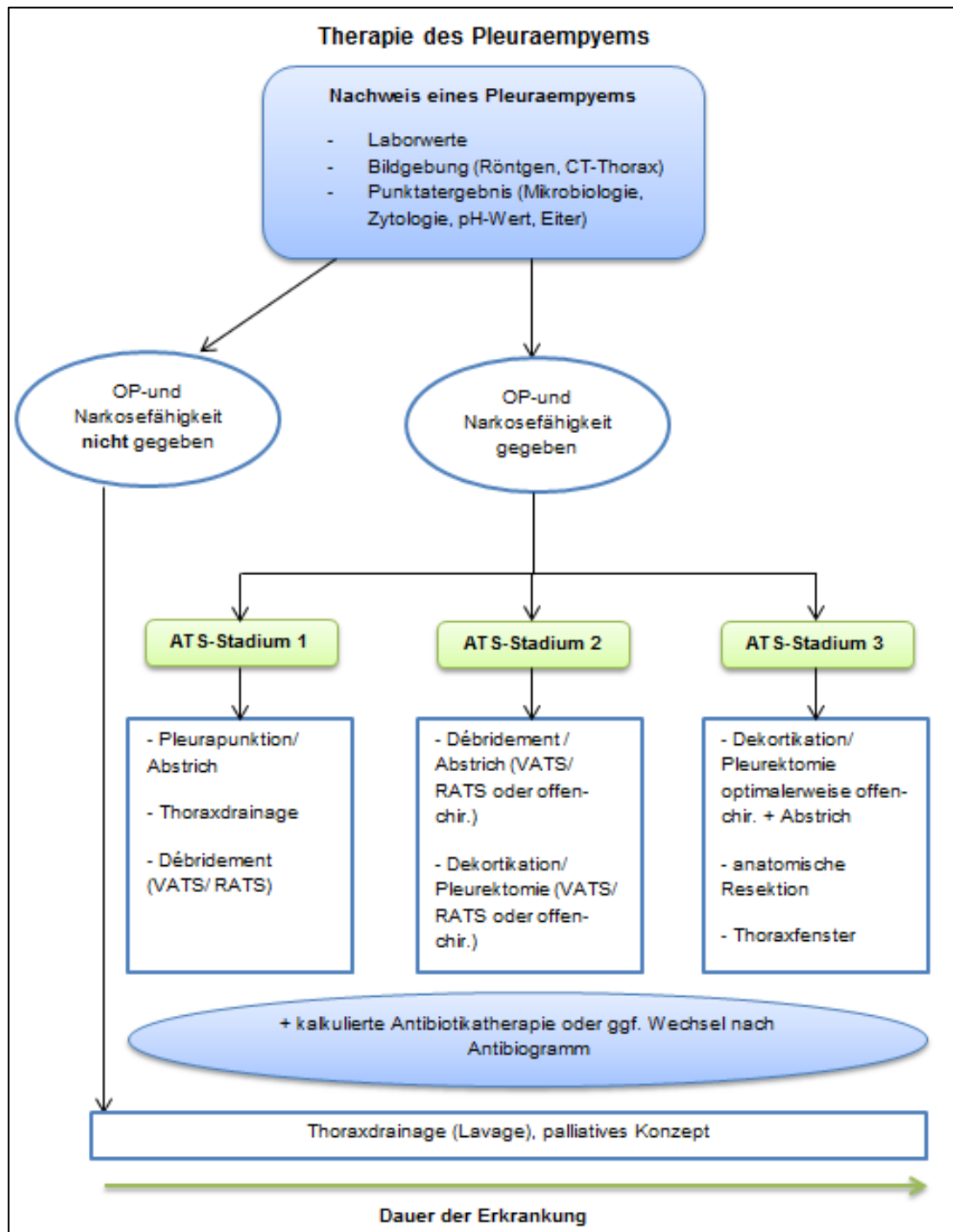
Auf der Abbildung 20 wird das interdisziplinäre Management von Pleuraempyemen beim eigenen Patientengut demonstriert. Beim Nachweis eines entzündlichen Pleuraergusses wird sofort eine kalkulierte Antibiotikatherapie eingeleitet, welche

später nach Antibiotogramm angepasst werden sollte. Das präoperativ eruierte Empyemstadium nach ATS legt das primär angedachte Behandlungsprozedere fest. Ist mit diesem intraoperativ kein Therapieerfolg zu herzustellen, muss eventuell eine Konversion von thorakoskopischem zu offen-chirurgischem Verfahren erfolgen.

Im anfänglichen exsudativen Stadium des Pleuraempyems genügen oftmals schon die Punktion und Thoraxdrainage oder ein Débridement mittels VATS oder RATS zur Heilung. Sollte sich ein ATS-Stadium 2 zeigen, werden Débridement, Dekortikation bzw. Pleurektomie vorzugsweise thorakoskopisch durchgeführt. Bei einem Empyem der Organisationsphase erfolgt die Dekortikation/Pleurektomie vorrangig offen-chirurgisch und nur bedingt mittels VATS bzw. RATS. Des Weiteren können die Anlage eines Thoraxfensters und/oder die Durchführung einer anatomischen Resektion vonnöten sein.

Nach der Operation verbleiben in der Regel zwei Drainagen im Thorax und der Patient wird bei komplikationslosem Verlauf für 1-3 Tage auf Intensiv- oder IMC-Station verlegt. Die Drainagen können nach klinischem Ermessen, bzw. sobald sie weniger als 200ml pro Tag fördern, entfernt werden. Postoperatives Ziel ist eine Fast-Track-Rehabilitation mit rascher Mobilisierung und verkürzter Liegedauer im Krankenhaus.

Ist die OP-und Narkosefähigkeit des Patienten nicht gegeben, können, wie oben bereits erwähnt, die Anlage einer Thoraxdrainage und ein palliatives Management in Erwägung gezogen werden. Sowohl die Vakuumtherapie als auch der Einsatz von Fibrinolytika kommen am UKJ zur Behandlung von Pleuraempyemen derzeit nicht oder nur in Spezialfällen zur Anwendung.



offen-chir.= offen-chirurgisch

Abbildung 20: Klinikinterner Behandlungsalgorithmus für das Pleuraempyem Stadium 1-3

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten und die Erstellung der zugehörigen Tabellen und Diagramme erfolgte mit Hilfe des Programms IBM® SPSS Statistics®, Version 24.0 und Microsoft®-Excel® (Microsoft Corporation 2010, Unterschleißheim, Deutschland). Qualitative Merkmale wurden als relative und absolute Häufigkeiten

angegeben und quantitative Merkmale mittels Median und Interquartilabstand (IQR). Bei der Altersverteilung wurden zusätzlich der Mittelwert, die Standardabweichung und Minimum und Maximum ermittelt.

Der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben mit metrischer und nicht-normalverteilter Merkmalsausprägung (z.B. stationäre Aufenthaltsdauer) erfolgte anhand des nicht-parametrischen Verfahrens des Mann-Whitney-U-Tests. Dagegen wurden zwei ungepaarte Stichproben mit qualitativen, nominalen Zielgrößen mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Lag die Größe der untersuchten Gruppe unter 5, wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher verwendet. Beim Vergleich metrischer, normalverteilter Zielgrößen (z.B. Alter) fand der t-Test Anwendung.

Zur Ermittlung relevanter Risikofaktoren für die Krankenhausletalität wurden die univariate logistische Regression und die multivariate logistische Regression verwendet. Die Auswahl der Variablen für das multivariate Modell erfolgte durch Rückwärtsselektion aller Variablen aus dem univariaten Modell mit $p \leq 0,05$. Für diese Berechnungen wurden Odds Ratios und die 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

Die angenommene Nullhypothese für alle durchgeführten Analysen lautete stets, dass kein Unterschied zwischen den beiden verglichenen Stichproben existiere. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ galt als statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Charakteristik des Patientenkollektivs

Das analysierte Patientenkollektiv bestand aus 157 Patienten. Davon waren 107 (68,2%) männlich und 50 (31,8%) weiblich (Abbildung 21). Insgesamt wurde unter diesen Patienten die Diagnose J86.0 (Pyothorax mit Fistel) 18-mal (11,5%) und die Diagnose J86.9 (Pyothorax ohne Fistel) 139-mal (88,5%) gestellt. Der Altersdurchschnitt betrug 63 ± 16 Jahre (Minimum: 18 Jahre, Maximum: 95 Jahre). Dabei waren die Männer zum Erkrankungszeitpunkt durchschnittlich 61 und die Frauen 66 Jahre alt. Die Abbildung 22 veranschaulicht die Altersverteilung im Gesamtkollektiv.

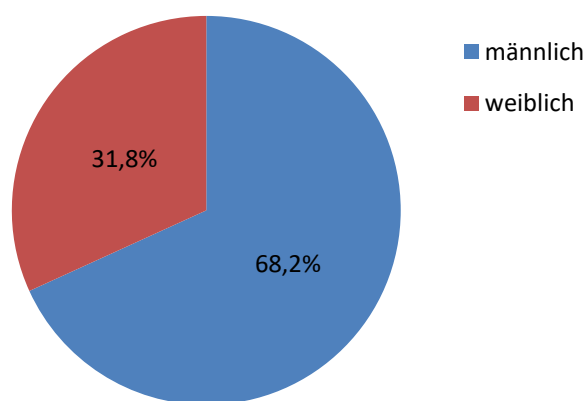


Abbildung 21: Geschlechterverteilung (n=157)

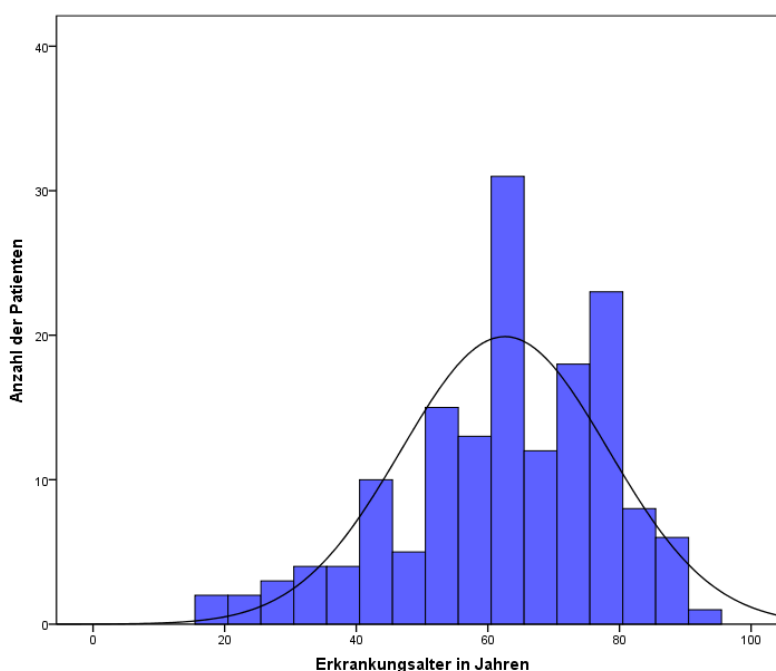


Abbildung 22: Altersverteilung (Mittelwert \pm Standardabweichung: 63 ± 16 , n=157)

Anhand der Arztbriefe wurde untersucht, welche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren bei den Patienten vorlagen. Es stellte sich heraus, dass die am häufigsten (75,2%) auftretenden Vorerkrankungen kardiovaskulärer Art (arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit) waren. 45,2% (n=71) der Patienten wiesen eine pulmonale Vorerkrankung (z.B. COPD) auf und bei etwa einem Drittel (n=51) konnten Tumorerkrankungen bzw. Metastasen nachgewiesen werden. An einem Diabetes mellitus Typ 2 litten 30,6% (n=48) der Untersuchten. Das Vorkommen weiterer Risikofaktoren kann der Abbildung 23 entnommen werden.

Weiterhin wurden alle Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, chemotherapeutischen Behandlung oder systemischen Einnahme von Steroiden als verdächtig für das Vorliegen einer Immunsuppression eingestuft. Danach bestand diese in 15,9% (n=25).

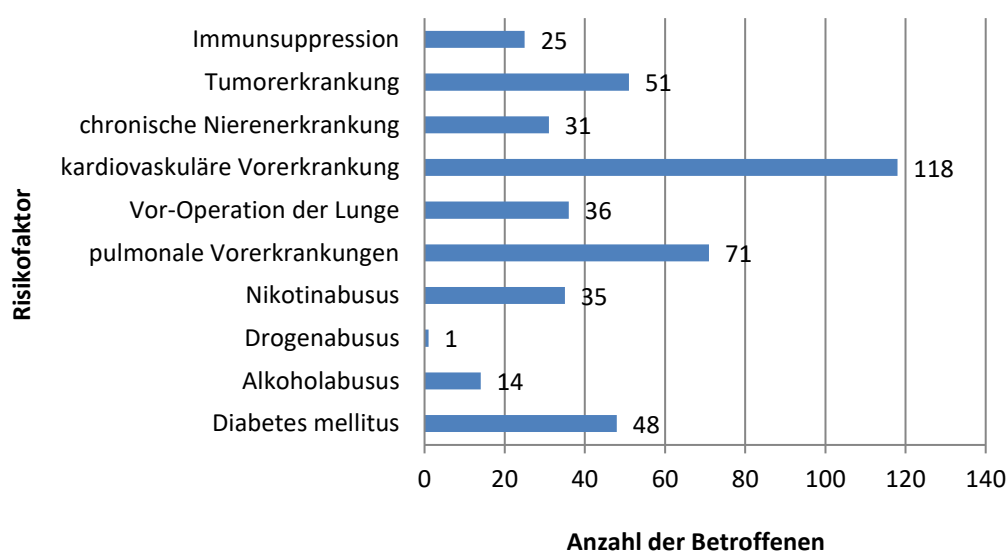


Abbildung 23: Vorkommen von Komorbiditäten und Risikofaktoren (Mehrfachnennung möglich)

Als multimorbide galten alle Patienten, bei denen drei oder mehr Organerkrankungen vorlagen. Hierbei war es anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich, den Faktor Adipositas miteinzubeziehen. Bei 38,9% (n=61) der Patienten bestand demnach eine Multimorbidität (Abbildung 24).

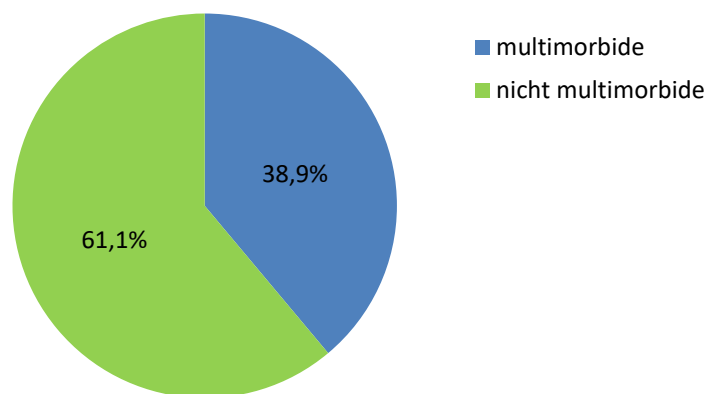


Abbildung 24: Vorkommen von Multimorbidität (n=157)

4.2 Empyemursachen und Stadium

Die Analyse des ATS-Stadiums ergab, dass über zwei Drittel der Patienten (69,4%, n=109) zum Zeitpunkt der ersten chirurgischen Intervention ein Pleuraempyem im Stadium 3 entwickelt hatten. Das Stadium 2 lag in 29,3% (n=46) der Fälle vor und nur 1,3% (n=2) zeigten ein Empyem im Stadium 1 (Abbildung 25).

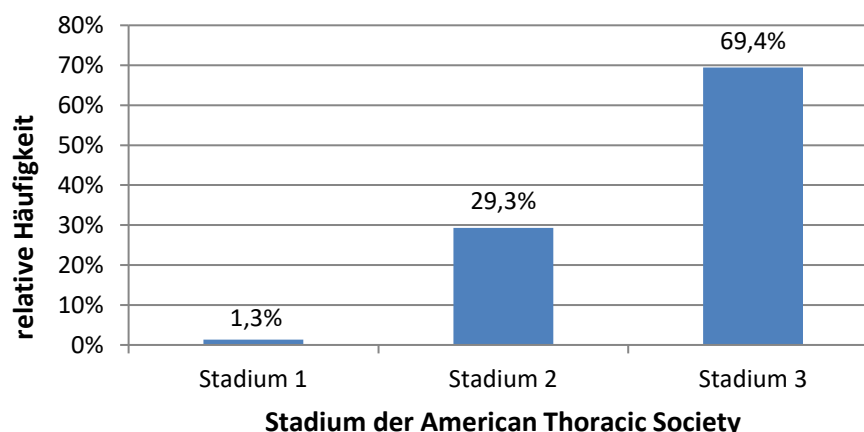


Abbildung 25: Verteilung der Pleuraempyem-Stadien nach ATS

Bei der Betrachtung der Empyemursache war festzustellen, dass den meisten (44,6%, n=70) Pleuraempyemen eine akute Pneumonie zugrunde lag. Die zweithäufigste Ursache war mit 15,9% (n=25) eine zurückliegende Operation der Lunge. Bei 12,7% (n=20) der Patienten wurde das Empyem als Folge eines Tumors inklusive Metastasen entdeckt. Postpneumonisch trat es nur in 6,4% (n=10) auf. Die Abbildung 26 stellt die Gesamtheit aller vorgefundenen Empyemursachen dar.

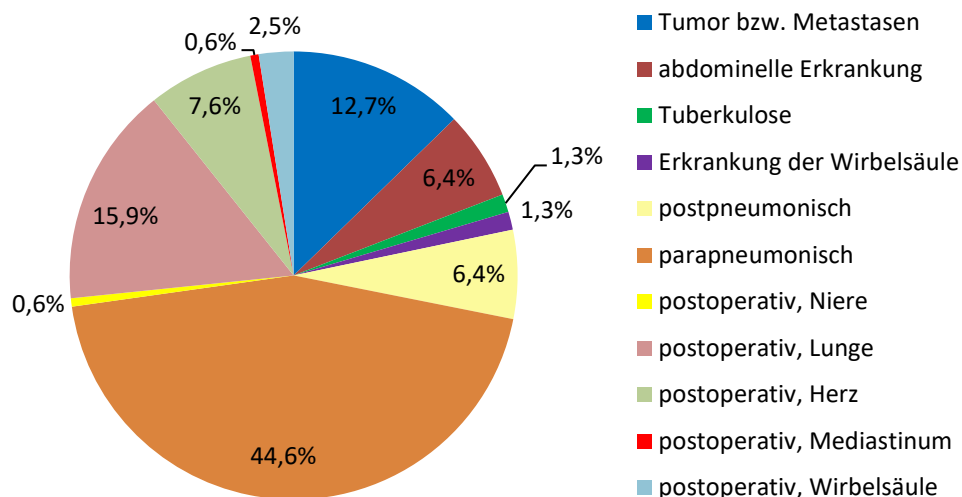


Abbildung 26: Ursachen des Pleuraempyems

4.3 Chirurgische Therapie

Im Folgenden soll dargelegt werden, auf welche Weise die chirurgische Behandlung der Patienten erfolgte. Einige Patienten mussten aufgrund der Komplexität ihrer Erkrankung oder wegen postoperativen Komplikationen mehrfach innerhalb des stationären Aufenthalts operiert werden. Um die statistische Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden jedoch nur die initiale Therapieart und der Zugangsweg beim ersten operativen Eingriff bewertet.

Eine primäre konservative Behandlung mit Thoraxdrainage und Antibiose wurde lediglich bei 1,9% (n=3) der Patienten durchgeführt, während die erste Versorgung in 98,1% (n=154) operativ erfolgte. Die Tabelle 2 veranschaulicht die Wahl der Behandlungsstrategie in den jeweiligen ATS-Stadien.

Tabelle 2: Verteilung des Behandlungsregimes in den Stadien des Pleuraempyems

	Gesamt (n=157)	Stadium 1 (n=2)	Stadium 2 (n=46)	Stadium 3 (n=109)
Behandlungsregime				
•operativ	98,1% (154/157)	50% (1/2)	100% (46/46)	98,2% (107/109)
•konservativ	1,9% (3/157)	50% (1/2)	-	1,8% (2/109)

Die meisten Operationen waren offen-chirurgisch als Thorakotomie (82,5%, n=127). Die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) kam in 16,2% (n=25) der Fälle zur Anwendung und die roboterassistierte Thorakoskopie (RATS) in 1,3% (n=2). Die Abbildung 27 zeigt die Verteilung der verwendeten Zugangswege auf die Gesamtheit der Operierten.

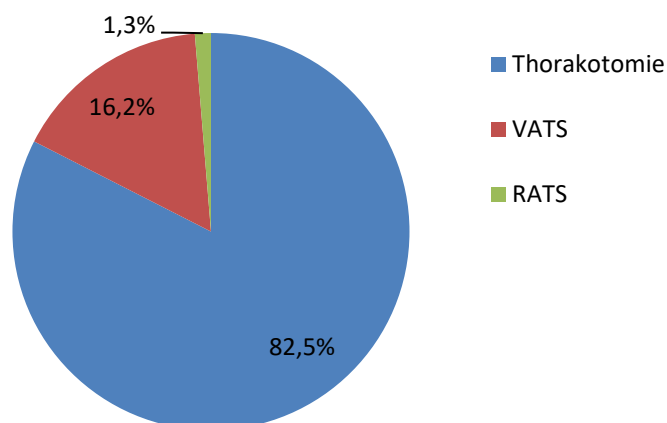


Abbildung 27: Zugangsweg bei initialer Operation (n=154)

Eine Übersicht zur Anwendung der Zugangswege „thorakoskopisch“ (VATS und RATS) und „offen-chirurgisch“ in den einzelnen Empyemstadien bietet die Tabelle 3. So wurden deutlich mehr Patienten (41,3%, n=19) im niedrigeren Stadium 2 minimalinvasiv operiert als im Stadium 3 (7,5%, n=8). Dahingegen wurde die offen-chirurgische Variante häufiger (92,5%, n=99) im Stadium 3 verwendet als in der weniger fortgeschrittenen fibrinopurulenten Empyemphase (58,7%, n=27).

Tabelle 3: Verteilung des Zugangsweges in den Stadien des Pleuraempyems

	Gesamt (n=154)	Stadium 1 (n=1)	Stadium 2 (n=46)	Stadium 3 (n=107)
<u>Zugangsweg</u>				
•thorakoskopisch	17,5% (27/154)	-	41,3% (19/46)	7,5% (8/107)
•offen-chirurgisch	82,5% (127/154)	100% (1/1)	58,7% (27/46)	92,5% (99/107)

In der Abbildung 28 ist dargestellt, wie sich die Empyemstadien anteilig auf die jeweiligen Zugangswege verteilen.

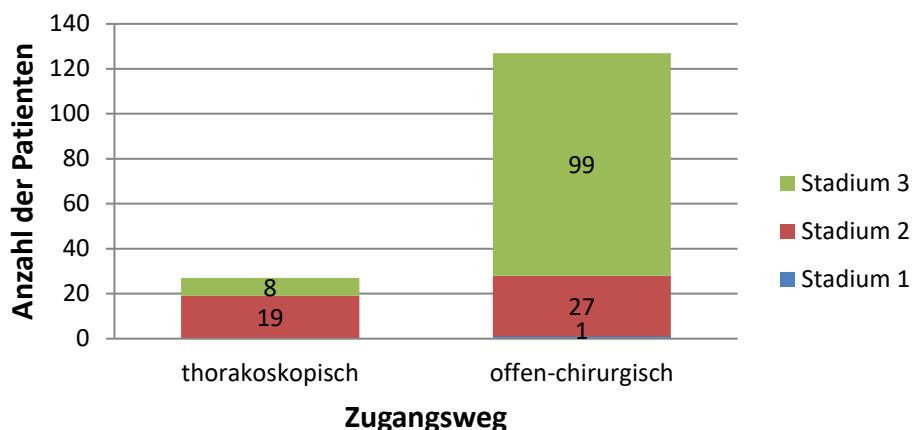


Abbildung 28: Verwendeter Zugangsweg nach ATS-Stadium

Eine Konversion des initialen Behandlungsregimes von konservativ zu chirurgisch bzw. von thorakoskopisch zu offen-chirurgisch war bei 9 der 157 Patienten (5,7%) notwendig.

Des Weiteren wurde erfasst, wie häufig die chirurgischen Prozeduren (Débridement, Dekortikation, Pleurolyse, Pleurodese, Lavage) und erweiterten Operationstechniken (Vakuumtherapie, Tamponadestrategie, Thorakoplastik, Parenchymresektion) insgesamt und in den einzelnen ATS-Stadien durchgeführt wurden (Tabelle 4). Da bei der Mehrzahl der 154 operierten Patienten eine Kombination der aufgeführten Prozeduren zur Anwendung kam und somit eine Mehrfachnennung möglich war, übersteigt die Anzahl der verwendeten Verfahren in einem Stadium die Zahl der Patienten in selbigem.

Sowohl die Wahl des Zugangsweges als auch der Umfang der chirurgischen Intervention inklusive erweiterten operativen Maßnahmen differieren in den unterschiedlichen Phasen des Pleuraempyems. Es ist auffällig, dass die Eingriffe umso invasiver ausfielen, je höher das Stadium der Erkrankung war. So wurden von den 109 Patienten in Stadium 3 nur zwei konservativ behandelt und nur acht minimalinvasiv operiert, während die restlichen alle offen-chirurgisch therapiert wurden. Weiterhin erfolgte mit steigendem Empyemstadium deutlich häufiger eine Erweiterung der Operation durch Verfahren wie die intrathorakale Vakuumtherapie, Tamponade, Thorako(myo)plastik oder Lungenparenchymresektion.

Die mit 96,1% (n=148) am häufigsten verwendete Operationstechnik war die Dekortikation, welche wiederum meist (83,8%, n=124) offen-chirurgisch durchgeführt wurde (Tabelle 5).

Insgesamt war 39-mal eine erweiterte operative Maßnahme vonnöten. Wobei die Tamponadestrategie den größten Anteil (64,1%, n=25) davon ausmacht. Bei acht Patienten, davon sieben in Stadium 3, musste ein Teil des Lungenparenchyms reseziert werden. Die Abbildung 29 zeigt die Häufigkeit der einzelnen chirurgischen Erweiterungen. Im Beobachtungszeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2016 wurde keinem Erkrankten ein Thoraxfenster angelegt.

Tabelle 4: Verteilung der chirurgischen Prozeduren in den Stadien des Pleuraempyems
(Mehrfachnennung möglich)

	Gesamt (n=154)	Stadium 1 (n=1)	Stadium 2 (n=46)	Stadium 3 (n=107)
<u>Chirurgische Prozedur</u>				
•offenes Débridement	7,8% (12/154)	-	4,3% (2/46)	9,3% (10/107)
•offene Dekortikation	80,5% (124/154)	100% (1/1)	56,5% (26/46)	87,9% (94/107)
•offene Pleurolyse	59,1% (91/154)	100% (1/1)	50,0% (23/46)	62,6% (67/107)
•offene Pleurodese	5,2% (8/154)	-	2,2% (1/46)	6,5% (7/107)
•thorak. Débridement	2,6% (4/154)	-	2,2% (1/46)	2,8% (3/107)
•thorak. Dekortikation	15,6% (24/154)	-	30,4% (14/46)	9,3% (10/107)
•thorak. Pleurolyse	12,3% (19/154)	-	28,3% (13/46)	5,6% (6/107)
•thorak. Pleurodese	1,3% (2/154)	-	4,3% (2/46)	-
•thorak. Lavage	2,6% (4/154)	-	6,5% (3/46)	0,9% (1/107)
<u>Operative Erweiterung</u>				
•Vakuumtherapie	1,9% (3/154)	-	6,5% (3/46)	-
•Tamponade	16,2% (25/154)	-	6,5% (3/46)	20,6% (22/107)
•Thorako(myo)plastik	1,9% (3/154)	-	-	2,8% (3/107)
•Lungenparenchymresektion	5,2% (8/154)	-	2,2% (1/46)	6,5% (7/107)

thorak.= thorakoskopisch

Tabelle 5: Dekortikationsverfahren

Dekortikation n=148	Häufigkeit	Prozent
Offene Dekortikation	124	83,8%
Thorakoskopische Dekortikation	24	16,2%

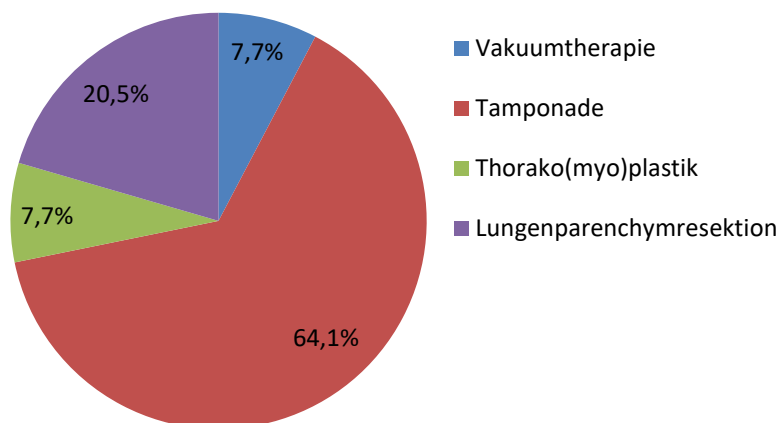


Abbildung 29: Verteilung der erweiterten operativen Maßnahmen (n=39)

4.4 Stationärer Verlauf

Sowohl die postoperative stationäre Aufenthaltsdauer und Liegezeit auf Intensivstation als auch die Notwendigkeit von Reoperationen wurden als Parameter für die Einschätzung des Behandlungserfolgs festgelegt und für die einzelnen Empyemstadien und Behandlungsregimes ermittelt.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv betrug die mediane postoperative Aufenthaltsdauer 9 (IQR 6-19) Tage. Dabei fiel ein Unterschied zwischen der Gruppe der thorakoskopisch Operierten und offen-chirurgisch Operierten auf. Letztere hatten eine längere mediane stationäre Verweildauer (9 [6-20] Tage vs. 7 [5-15] Tage). Der Unterschied erwies sich im statistischen Test als nicht signifikant ($p=0,178$). Betrachtet man die postoperative stationäre Aufenthaltsdauer im Hinblick auf die gewählte chirurgische Therapievariante, wird deutlich, dass die thorakoskopisch behandelten Patienten in Stadium 2 (8 [5-15] Tage) und 3 (6 [5-11] Tage) eine kürzere Liegezeit hatten als die offen-chirurgisch Behandelten in Stadium 2 (13 [7-27] Tage) und 3 (9 [6-19] Tage). Die Aufenthaltsdauern nach minimalinvasiver oder offen-chirurgischer Therapie in den beiden Stadien unterschieden sich wiederum nicht signifikant (Tabelle 6).

Insgesamt wurden 152 der 154 Patienten postoperativ zur Überwachung für mindestens einen Tag auf Intensivstation verlegt. Die mediane Verweildauer dort betrug 2 (IQR 1-5) Tage. Sowohl das Empyemstadium als auch das Behandlungsregime hatten dahingehend kaum Auswirkung auf die Länge der ITS-

Dauer (Tabelle 6). Somit umfasste diese im Stadium 2 nach Thorakoskopie 1 (1-4) Tage und nach Thorakotomie 2 (1-8) Tage und in der Organisationsphase 1 (1-3) Tage vs. 2 (1-6) Tage.

Etwa ein Drittel (n=51) der Patienten musste mindestens einmal reoperiert werden. Am häufigsten (78,4%, n=40) fand eine Wiedereröffnung des Operationsgebietes im Empyemstadium 3 statt. Die restlichen 11 Erkrankten befanden sich im Stadium 2. Ungeachtet der errechneten statistischen Signifikanz war festzustellen, dass im Stadium 2 und 3 mehr Patienten nach offen-chirurgischer Behandlung wiederholt operiert werden mussten als nach thorakoskopischer (8 vs. 3 Patienten in Stadium 2, 38 vs. 2 Patienten in Stadium 3) (Tabelle 6).

Unter den acht im Stadium 3 mittels VATS therapierten Patienten waren bei zwei Behandelten (25%) Reoperationen notwendig. Bei beiden erfolgte im nächsten Schritt die Konversion zum offen-chirurgischen Regime.

Meist (54,9%, n=28) war die Reoperation aufgrund der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung induziert. In 41,2% (n=21) erfolgte ein geplanter Second-look und lediglich 2 Patienten mussten infolge chirurgischer Fehler wiederholt operiert werden (Abbildung 30).

Tabelle 6: Postoperative stationäre Aufenthaltsdauer und Notwendigkeit einer Reoperation in den Stadien des Pleuraempyems in Abhängigkeit vom Behandlungsregime

	Stadium 1 (n=1)		Stadium 2 (n=46)		Stadium 3 (n=107)	
postoperative stationäre Aufenthaltsdauer (Median [IQR])¹	17		9 (6-23)		9 (5-18)	
<u>Behandlungsregime</u>	<u>thorak.</u> (n=0)	<u>offen-chir.</u> (n=1)	<u>thorak.</u> (n=19)	<u>offen-chir.</u> (n=27)	<u>thorak.</u> (n=8)	<u>offen-chir.</u> (n=99)
postoperative stationäre Aufenthaltsdauer (Median [IQR])¹	-	17	8 (5-15)	13 (7-27)	6 (5-11)	9 (6-19)
p-Wert²	-		p= 0,176		p= 0,182	
postoperative ITS-Aufenthaltsdauer (Median [IQR])¹	-	1	1 (1-4)	2 (1-8)	1 (1-3)	2 (1-6)
p-Wert²	-		p= 0,147		p= 0,084	
Anzahl der reoperierten Patienten	-	-	3	8	2	38
p-Wert³	-		p= 0,279		p= 0,452	

¹ in Tagen, ² Mann-Whitney-U-Test, ³Chi-Quadrat-Test, thorak.= thorakoskopisch, offen-chir.= offen-chirurgisch

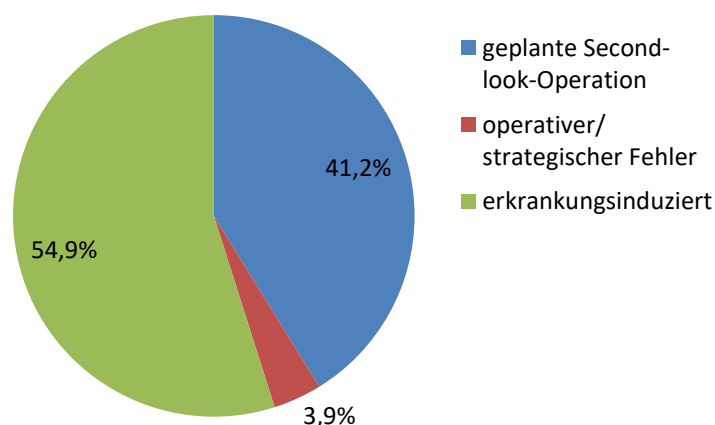


Abbildung 30: Ursachen für Reoperationen (n=51)

4.5 Mikrobiologie und Antibiose

Lediglich bei 40,1% (63/157) der Patienten gelang der Nachweis eines Erregers im prä- oder intraoperativ gewonnenen Pleurapunktat. Im Folgenden wurde analysiert, um welche Keime es sich dabei handelte. Es muss beachtet werden, dass die Erkrankten häufig mehr als nur einen Erreger aufwiesen und somit die Summe der relativen Häufigkeiten teilweise die 100 Prozent übersteigt bzw. die Summe der absoluten Häufigkeiten der nachgewiesenen Keime mehr als 63 beträgt.

Unter den 63 Patienten mit Erregernachweis wurde 72-mal eine grampositive Kultur gezählt (bei einigen Patienten zwei oder mehr verschiedene) und 24-mal eine gramnegative. Bei 52,4% (33/63) konnten Staphylokokken und bei 30,2% (19/63) Streptokokken im Pleurapunktat festgestellt werden. Untergliedert man die Keime weiter, wird deutlich, dass die koagulase-negativen Staphylokokken den größten Anteil mit 30,2% (19/63) ausmachen, gefolgt von *Enterococcus faecalis* (25,4%, 16/63) und *Staphylococcus aureus* (22,2%, 14/63). Die Abbildung 31 stellt die genaue Verteilung aller nachgewiesenen Erreger dar.

In 17,5% (11/63) wurden multiresistente Erreger wie MRSA, VRE oder MRGN gefunden.

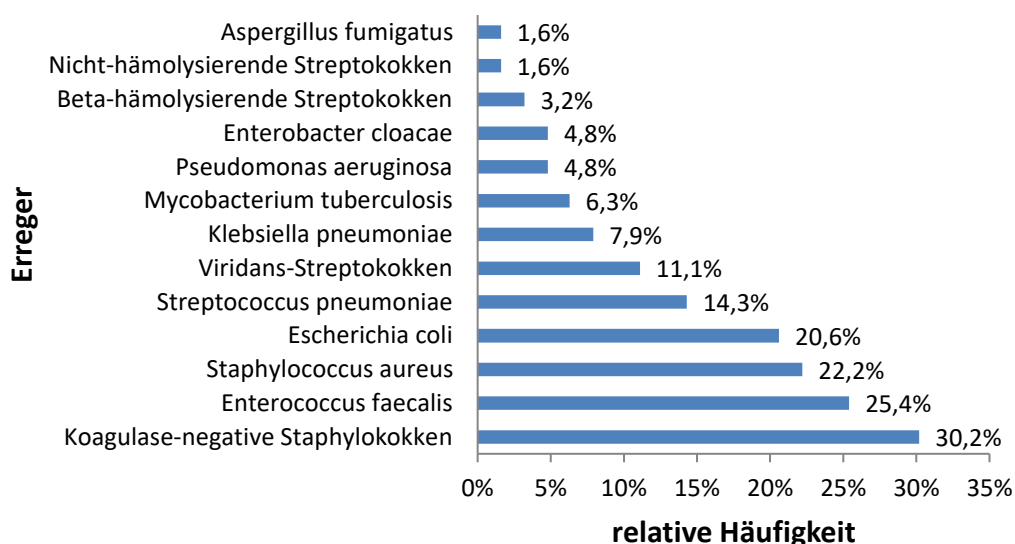


Abbildung 31: Häufigkeit der verschiedenen Erreger (Mehrfachnennung möglich)

Bei der Auswertung der Antibiotikatherapie konnten nur 129 von 157 Patienten eingeschlossen werden, da von den restlichen keine Daten dazu zur Verfügung standen. Es erfolgte ausschließlich die Aufzeichnung der postoperativ angeordneten Antibiose. Eine eventuell vorbestehende oder poststationär empfohlene Antibiotikatherapie wurde aus Gründen der statistischen Verwertbarkeit nicht miteinbezogen, dagegen aber sehr wohl die Notwendigkeit eines Wechsels der Wirkstoffklasse.

Immerhin 13 Patienten (10,1%) erhielten keine Antibiose. Bei den restlichen Behandelten wurde in knapp ein Drittel der Fälle (29,5%, 38/129) die Kombination aus Penicillin und Tazobactam verwendet, gefolgt von Flurorchinolonen (19,4%) und Cephalosporinen (17,1%). Die vollständige Auflistung der verordneten Wirkstoffklassen ist der Abbildung 32 zu entnehmen.

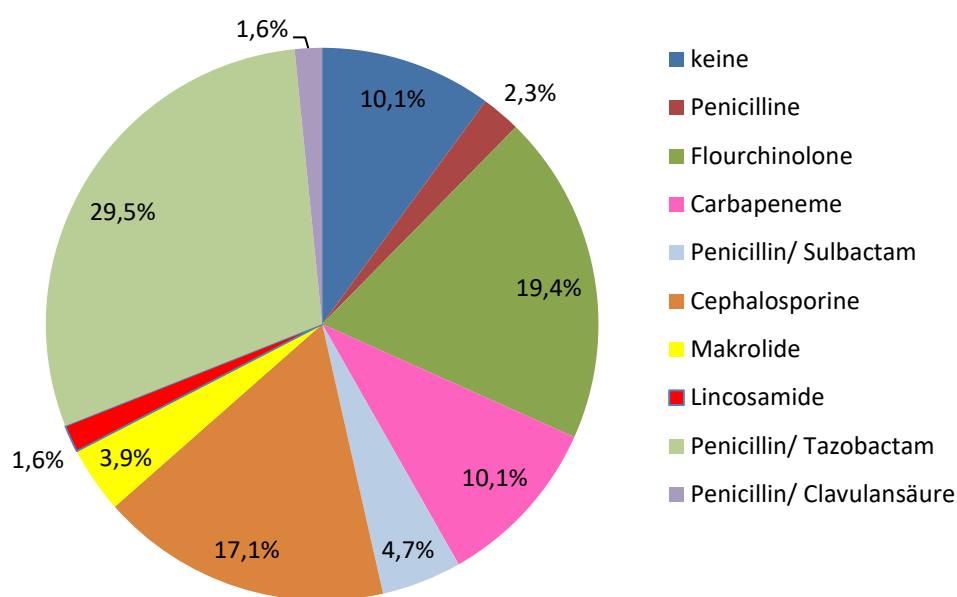


Abbildung 32: Häufigkeit der einzelnen Antibiotikaklassen (n=129)

Die mediane Dauer der postoperativen Antibiotikatherapie einschließlich der in einigen Fällen ambulant fortgeführten Behandlung betrug 14 (IQR 10-26) Tage, wobei das Empyemstadium kaum Auswirkung auf diese hatte (Tabelle 7).

Tabelle 7: Dauer der Antibiotikatherapie in den Stadien des Pleuraempyems

	Gesamt (n=157)	Stadium 1 (n=2)	Stadium 2 (n=46)	Stadium 3 (n=109)
Dauer der Antibiotikatherapie (Median [IQR])¹	14 (10-26)	20 (0-20)	14 (11-23)	14 (10-26)

¹ in Tagen

Es war festzustellen, dass die Patienten mit Erregernachweis signifikant länger eine Antibiose einnahmen als Patienten ohne diesen (21 [14-30] Tage vs. 14 [8-20] Tage, $p < 0,001$). Zudem ergab sich ein signifikanter Unterschied für den Parameter des Therapieerfolgs, die stationäre Aufenthaltsdauer. Die Erkrankten ohne nachgewiesenen Erreger konnten demnach erfolgreicher behandelt werden als diejenigen mit Keimnachweis (13 [8-23] Tage vs. 19 [11-33] Tage, $p = 0,005$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Dauer der Antibiotikatherapie und des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit vom Erregernachweis

	Patienten mit Erregernachweis (n=63)	Patienten ohne Erregernachweis (n=94)	p-Wert ²
Dauer der Antibiotikatherapie (Median [IQR])¹	21 (14-30)	14 (8-20)	$p < 0,001$
Dauer des stationären Aufenthalts (Median [IQR])¹	19 (11-33)	13 (8-23)	$p = 0,005$

¹ in Tagen, ² Mann-Whitney-U-Test

Ein Wechsel der Wirkstoffklasse war bei 62% (80/129) der Analysierten zu verzeichnen. Die Patienten, bei denen ein Wechsel der Antibiose stattfand, wurden länger medikamentös therapiert (20 [14-30] Tage vs. 10 [1-14] Tage) und befanden sich länger in stationärer Behandlung (17 [11-30] Tage vs. 12 [8-17] Tage) als die, bei denen kein Wechsel erfolgte. Die Unterschiede dieser beiden Analysen wurden als statistisch signifikant getestet mit p-Werten $< 0,001$. Dies bedeutet wiederum,

dass der Behandlungserfolg für die Patienten ohne Antibiosenwechsel größer war. Die Tabelle 9 veranschaulicht diesen Sachverhalt.

Tabelle 9: Dauer der Antibiotikatherapie und des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit vom Wechsel der Antibiose

	Wechsel der Antibiose (n=80)	kein Wechsel der Antibiose (n=49)	p-Wert ¹
Dauer der Antibiotikatherapie (Median [IQR]) ²	20 (14-30)	10 (1-14)	<0,001
Dauer des stationären Aufenthalts (Median [IQR]) ²	17 (11-30)	12 (8-17)	<0,001

¹ Mann-Whitney-U-Test, ² in Tagen

4.6 Intra- und postoperative Komplikationen

Spezifische Komplikationen wie intra- und postoperative Blutungen, Lungenparenchymverletzungen oder postoperative Wundheilungsstörungen und unspezifische Komplikationen wie Kolonischämie, Herzrhythmusstörungen, Sepsis und Nierenversagen traten bei 35,1% (n=54) der 154 Operierten auf. Am häufigsten (18,2%, n=28) wurden Blutungen beobachtet, gefolgt von Sepsis (10,4%, n=16) und Herzrhythmusstörungen (8,4%, n=13). Die Abbildung 33 stellt die Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen dar.

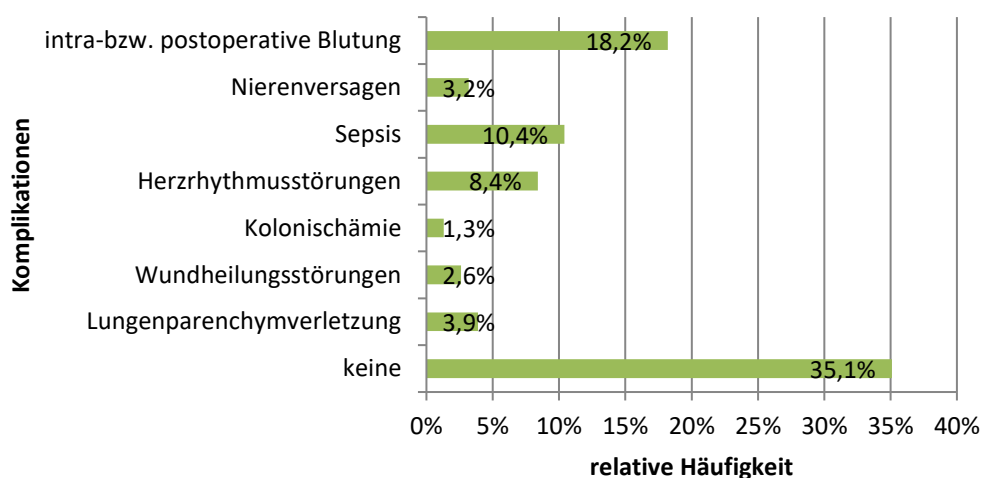


Abbildung 33: Komplikationen der operativ behandelten Patienten (n=154, Mehrfachnennung möglich)

Das Auftreten von Komplikationen kann als weiterer Faktor für die Bewertung des Therapieerfolgs herangezogen werden. Demnach muss das thorakoskopische Behandlungsregime als dem offen-chirurgischen überlegen angesehen werden, da bei Anwendung des letzteren signifikant mehr Patienten eine oder mehrere Komplikationen entwickelten (38,6% vs. 18,5%, $p=0,047$) (Tabelle 10).

Auch bei der Analyse der Notwendigkeit von Bluttransfusionen stellte sich heraus, dass der Anteil an Patienten, bei denen eine Gabe von Blutprodukten erfolgte, unter den offen-chirurgisch Operierten größer war als unter den minimalinvasiv Operierten (30,7% vs. 25,9%). Der Unterschied weist jedoch keine statistische Signifikanz auf ($p=0,622$) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Komplikationen und Bluttransfusionspflichtigkeit in Abhängigkeit vom Behandlungsregime

	Gesamt (n=154)	Offen-chirurgisch Behandelte (n=127)	Thorakoskopisch Behandelte (n=27)	p-Wert ¹
≥1 Komplikation	35,1% (54/154)	38,6% (49/127)	18,5% (5/27)	$p= 0,047$
Bluttransfusion	29,9% (46/154)	30,7% (39/127)	25,9% (7/27)	$p= 0,622$

¹Chi-Quadrat-Test

4.7 Rekurrenz

Musste ein Patient ungeplant wegen erneutem Pleuraempyem innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung zur Reoperation wiederaufgenommen werden, wurde dies als Therapieversagen gewertet. In 5,1% (8/157) war das der Fall. Die meisten (7/8) der rekurrenten Patienten befanden sich dabei im Empyemstadium 3. Von den initial thorakoskopisch Operierten wurden 7,4% (2/27) und von den initial offen-chirurgisch Operierten 4,7% (6/127) innerhalb von 30 Tagen wiederaufgenommen. Der Unterschied erwies sich als nicht signifikant ($p=0,63$). Dennoch war festzustellen, dass der Anteil an wiederkehrenden Patienten im Stadium 3 bei den initial thorakoskopisch Behandelten höher war als der bei den offen-chirurgisch Therapierten (12,5% vs. 6,1%). In der Tabelle 11 sind die Zusammenhänge von Rekurrenz, Empyemstadium und Behandlungsregime veranschaulicht.

Tabelle 11: Rekurrenz in Abhängigkeit vom ATS-Stadium und Behandlungsregime

	Stadium 1 (n=2)		Stadium 2 (n=46)		Stadium 3 (n=109)	
Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen (n=8)	-		2,2% (1/46)		6,4% (7/109)	
<u>Behandlungsregime</u>	<u>thorak.</u> (n=0)	<u>offen-chir.</u> (n=1)	<u>thorak.</u> (n=19)	<u>offen-chir.</u> (n=27)	<u>thorak.</u> (n=8)	<u>offen-chir.</u> (n=99)
Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen	-	-	5,3% (1/19)	-	12,5% (1/8)	6,1% (6/99)
p-Wert¹	-		p= 0,413		p= 0,429	

¹ exakter Fisher-Test, thorak.= thorakoskopisch, offen-chir.= offen-chirurgisch

Die Hälfte (4/8) der nochmals stationär aufgenommenen Emphysepatienten konnte letztlich geheilt werden. Die anderen 50% verstarben während des Krankenhausaufenthalts.

4.8 Letalität

Des Weiteren wurde die stationäre Letalität als primärer Endpunkt der Studie und als bedeutender Parameter für den therapeutischen Erfolg im beobachteten Kollektiv analysiert und in Abhängigkeit vom vorliegenden Stadium, Erregernachweis und Behandlungsprozedere betrachtet.

Rund ein Fünftel (n=32) der behandelte Patienten mit Pleuraempyem verstarben noch während ihres Krankenhausaufenthalts. Die Krankenhausletalität im Gesamtkollektiv lag damit bei 20,4% (Abbildung 34). Im ATS-Stadium 1 verstarb kein Patient und in den Stadien 2 und 3 etwa gleich große Anteile (19,6% vs. 21,1%, p=0,829).

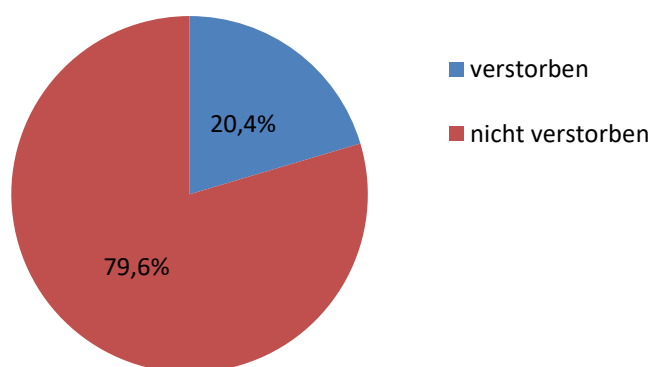


Abbildung 34: Letalität (n=157)

Die Tabelle 12 zeigt den Anteil Verstorbener und Nicht-Verstorbener in verschiedenen Untergruppen. Vergleicht man die Letalität in der Gruppe der Patienten mit Erregernachweis (20,6%, 13/63) mit selbiger in der Gruppe ohne Erregernachweis (20,2%, 19/94), ist kaum ein Unterschied zu erkennen. Dieser Faktor hatte im untersuchten Kollektiv also keinen Einfluss auf die Sterblichkeit der Behandelten.

Unter den drei konservativ Therapierten ließ sich ein Verstorbener feststellen (33,3%), welcher sich im Stadium 3 befunden hatte. Die Höhe der Krankenhausletalität lag in der Thorakoskopie-Gruppe bei 14,8% (4/27) und in der offen-chirurgischen Gruppe bei 21,3% (27/127). Auch dieser Unterschied erwies sich als nicht statistisch signifikant ($p=0,448$).

Tabelle 12: Letalität in Abhängigkeit vom ATS-Stadium, Erregernachweis und Behandlungsregime

	verstorben (n=32)	nicht verstorben (n=125)
Gesamt (n=157)	20,4% (32/157)	79,6% (125/157)
<u>ATS-Stadium:</u>		
1 (n=2) -		100% (2/2)
2 (n=46)	19,6% (9/46)	80,4% (37/46)
3 (n=109)	21,1% (23/109)	78,9% (86/109)
<u>Erregernachweis:</u>		
Ja (n=63)	20,6% (13/63)	79,4% (50/63)
Nein (n=94)	20,2% (19/94)	79,8% (75/94)
<u>Behandlungsregime:</u>		
konservativ (n=3)	33,3% (1/3)	66,7% (2/3)
thorakoskopisch (n=27)	14,8% (4/27)	85,2% (23/27)
offen-chirurgisch (n=127)	21,3% (27/127)	78,7% (100/127)

Suchte man nun unter allen erhobenen Parametern (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Multimorbidität, Erregernachweis, Stadium, Therapieart, Antibiosenwechsel etc.) nach Faktoren, die sich in den beiden Kollektiven

„Verstorbene“ vs. „Nicht-Verstorbene“ signifikant unterschieden, ergab sich lediglich ein p-Wert $\leq 0,05$ für das Bestehen eines Alkoholabusus (Tabelle 13).

Tabelle 13: Letalität in Abhängigkeit vom Alkoholabusus

	verstorben (n=32)	nicht verstorben (n=125)	p-Wert ¹
Alkoholabusus: ja	18,8% (6/32)	6,4% (8/125)	
nein	81,2% (26/32)	93,6% (117/125)	p= 0,029

¹ Chi-Quadrat-Test

Die Todesursache der meisten Patienten (40,6%, 13/32) war eine kardiale und/oder respiratorische Insuffizienz, während nur ein Erkrankter direkt infolge seines Pleuraempyems verstarb. Eine Auflistung der Todesursachen findet sich in Abbildung 35.

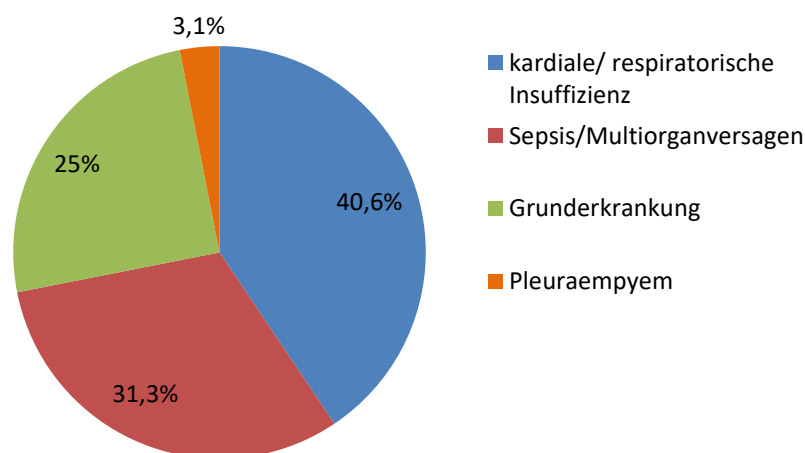


Abbildung 35: Todesursachen (n=32)

4.9 Risikofaktoren

Im Folgenden sollten statistisch signifikante Risikofaktoren für die Letalität im vorliegenden Kollektiv ermittelt werden. Es wurde getestet, ob die unabhängigen Variablen (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Multimorbidität, Erregernachweis, Stadium, Therapieart, Antibiosenwechsel etc.) einen Einfluss auf die

Wahrscheinlichkeit haben, dass der Patient im Rahmen der Empyembehandlung verstirbt und wie stark der Einfluss der einzelnen ist.

Das univariate Modell der logistischen Regression ergab, dass unter allen analysierten Variablen in den Gruppen „Verstorbene“ und „Nicht-Verstorbene“ lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Bestehens eines Alkoholabusus, einer pulmonalen Vorerkrankung und einer chronischen Nierenerkrankung bestand (Tabelle 14). Auch für das Alter zeigte sich keine statistische Signifikanz des Unterschiedes in den beiden Kollektiven ($p=0,088$). Es ist jedoch trotzdem in der Tabelle mitaufgeführt, um zu veranschaulichen, dass ungeachtet dessen, die verstorbenen Patienten einen höheren Altersdurchschnitt aufwiesen als die nicht verstorbenen Patienten (67 ± 13 Jahre vs. 62 ± 17 Jahre).

Nach multivariater logistischer Regression mit Rückwärtsselektion ($p\leq 0,05$) stellte sich heraus, dass im untersuchten Patientenkollektiv lediglich der Alkoholabusus ein statistisch signifikanter unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit war. Das Risiko zu versterben stieg demnach bei Vorliegen dieser Komorbidität um das 3,9-fache (Tabelle 14).

Tabelle 14: Signifikante Risikofaktoren für die Verstorbenen vs. Nicht-Verstorbenen

Variable	verstorben (n=32)	nicht verstorben (n=125)	univariate Modelle		multivariate Modelle	
			OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Alter¹ (MW±SD in Jahren)	67±13	62±17	1,024 (0,996-1,053)	0,088	-	-
Alkoholabusus	18,8% (6/32)	6,4% (8/125)	5,813 (1,475-22,914)	0,012	3,911 (1,204-12,708)	0,023
pulmonale Vorerkrankung	59,4% (19/32)	41,6% (52/125)	3,378 (1,115-10,232)	0,031	-	-
chronische Nierenerkrankung	31,3% (10/32)	16,8% (21/125)	3,188 (1,050-9,685)	0,041	-	-

¹ nicht signifikant, OR= Odds Ratio, KI= Konfidenzintervall, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

5 Diskussion

Trotz moderner Antibiotikatherapien und innovativer chirurgischer Behandlungsmöglichkeiten nimmt die Anzahl der Neuerkrankungen des Pleuraempyems und die damit verknüpfte Letalitäts- und Morbiditätsrate bei Erwachsenen und Kindern stetig zu. So fand man in einer nordamerikanischen Studie einen 1,2-fachen Anstieg der Inzidenz zwischen 1995 und 2003 und in einer Analyse aus Utah (USA) einen 6-fachen Anstieg der Letalität von Pleuraempyemen zwischen den Beobachtungszeiträumen von 1950-1975 und 2000-2004 (Ahmed und Yacoub 2010). Eine ähnliche Studie aus Dänemark zeigte vergleichbare Ergebnisse mit einer Zunahme der Inzidenz um 26% zwischen 1997 und 2011 (Sogaard et al. 2014). Die Gründe sind nicht vollständig verstanden. Eine Rolle spielen sicher die steigende Lebenserwartung in der Bevölkerung und somit der steigende Anteil alter und multimorbider Patienten mit komplexen Krankheitsbildern, der vermehrte Einsatz von Immunsuppressiva und möglicherweise Organtransplantationen und die zunehmende Prävalenz von AIDS/HIV. Des Weiteren könnten die gehäufte und oftmals unkritische Anwendung von Antibiotika in guter Absicht vor allem im ambulanten Sektor und die daraus folgenden Antibiotikaresistenzen einen Einfluss haben (Sziklavari et al. 2011).

Das Pleuraempyem stellt vor allem im Stadium 2 und 3 eine ernst zu nehmende Erkrankung dar, welche im Ablauf und der Therapie für die involvierten klinisch tätigen Kollegen immer wieder eine Herausforderung bedeutet. Besonders langwierig und komplex gestaltet sich die Behandlung chronischer Empyeme, die oftmals schon vortheraapiert bzw. verschleppt wurden (Molnar 2007, Sziklavari et al. 2016).

Allgemeine Patientencharakteristika im internationalen Vergleich

Die Erkrankung indiziert meist chirurgische Therapieverfahren. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war die Analyse und der Vergleich ebendieser und ihre Betrachtung vor allem hinsichtlich des Behandlungserfolgs und die Abhängigkeit dessen von verschiedenen Begleit- und Risikofaktoren. Dazu wurden 157 Patienten mit der Diagnose „Pleuraempyem“ innerhalb von drei Jahren eingeschlossen. Wie in den meisten anderen Studien war der Großteil davon männlich (107 Männer und 50 Frauen) (Casali et al. 2009, Chung et al. 2014, Sziklavari et al. 2016).

Der Altersdurchschnitt des untersuchten Patientenkollektivs lag bei 63 ± 16 Jahren und war damit, verglichen mit ähnlichen Arbeiten, relativ hoch. So betrug das mediane Alter bei Okiror et al. und Stefani et al. 55 bzw. 54 Jahre und in einer retrospektiven Studie mit 359 Patienten von Sziklavari et al. war das Durchschnittsalter 59 ± 14 Jahre (Okiror et al. 2014, Stefani et al. 2013, Sziklavari et al. 2016).

Ebenso wie von vielen anderen Autoren beschrieben, lag in diesem Kollektiv bei den meisten Empyempatienten mindestens eine Komorbidität vor (Tsang et al. 2007, Chen et al. 2014, Dusemund et al. 2013). 75,2% der Behandelten hatten eine Vorerkrankung kardiovaskulärer Art, gefolgt von pulmonalen (45,2%) und malignen Erkrankungen (32,5%). Auch Sziklavari et al. berichteten in ihrer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2016, dass der Großteil der Patienten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung (47,1%) aufwies und die zweithäufigsten Komorbiditäten pulmonaler Art waren (35,4%). Der Anteil Immunsupprimierter am Gesamtkollektiv war bei ihnen mit 39,3% jedoch deutlich höher als im vorliegenden (15,9%) und beispielsweise dem von Dusemund et al. (7,7%) (Dusemund et al. 2013).

Die Multimorbiditätsrate scheint unter den Analysierten mit 38,9% niedrig im Gegensatz zu der bei Sziklavari et al. (54,3%). Das mag jedoch auch daran liegen, dass in dieser Arbeit die Multimorbidität als Vorhandensein von ≥ 3 Nebenerkrankungen ohne Adipositas definiert wurde und in der Vergleichsstudie inklusive Adipositas (Sziklavari et al. 2016). Ein direkter negativer Einfluss dieser Komorbidität konnte bisher in keiner Arbeit nachgewiesen werden. Es ist jedoch bekannt, dass die Fettleibigkeit als prädisponierend für diverse Krankheiten (z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, restriktive Ventilationsstörungen) gilt, die wiederum Risikofaktoren für die Entstehung und Letalität von Pleuraempyemen sein könnten (Burchardi 1994).

In der Literatur wird die Pneumonie mit 40-60% als Hauptursache für die Entwicklung eines pleuralen Empyems genannt und nachrangig thoraxchirurgische Eingriffe (20-30%), Traumata und iatrogene Infektionen (Hecker et al. 2013, Kroegel et al. 1997, Molnar 2007). Das vorliegende Kollektiv zeigt ebendiese Verteilung mit 51% der Empyeme als Folge einer Lungenentzündung (44,6% parapneumonisch) und 27,2% nach operativen Prozeduren (15,9% nach Lungen-OP jeglicher Art). Die dritthäufigste Ursache waren maligne Erkrankungen (12,7%). Dieser Fall wird in vergleichbaren

Studien nur selten bis gar nicht berichtet. Der Pyothorax infolge einer Operation der Lunge wird im Schrifttum als seltene (0,8-13%), jedoch höchst ernsthafte Komplikation gewertet, welche beispielsweise durch gezielte Atemtherapie und angepasstes Drainagemanagement verhindert werden kann. Diese Ätiologie stellt vor allem aufgrund ihrer hohen Letalität ein beachtenswertes Problem dar, welches multimodaler und individualisierter Behandlungskonzepte bedarf (Sziklavari et al. 2015b).

Wie in den meisten Studien wurde auch in dieser die ATS-Klassifikation als Vorlage für die Einteilung in Stadien genutzt. Dabei zeigte sich im Gegensatz zu ähnlichen Studien mehrheitlich (69,4%) ein komplexes Pleuraempyem im Stadium 3, gefolgt vom Stadium 2 in 29,3% der Fälle und nur 1,3% befanden sich in der exsudativen Phase. Bei Sziklavari et al. konnte ein Stadium 3 dagegen nur bei 48,7% der Patienten festgestellt werden und auch in einer retrospektiven Arbeit von Schweigert et al. mit 335 eingeschlossenen Patienten wurde am häufigsten (68,7%) ein Empyem der fibrinopurulenten Phase diagnostiziert (Schweigert et al. 2016, Sziklavari et al. 2016). Somit liegt im Vergleich mit vorhergehenden Arbeiten in der bestehenden ein relativ hoher Anteil an fortgeschrittenen, komplizierten Pleuraempyemen vor, die meist ein operatives Management erfahren.

Die Stadieneinteilung hilft im klinischen Alltag bei der Entscheidungsfindung für ein angemessenes und erfolgsversprechendes Behandlungsregime. Diese erfordert jedoch ein hohes Maß klinischer Erfahrung beim Operateur, da sie sich selten aus der Anamnese erschließt. Die Patienten weisen oft nur unspezifische Symptome auf und eine Aussage zum Stadium kann erst anhand der Perkussion, Auskultation und letztlich der Bildgebung getroffen werden.

Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom chirurgischen Therapieverfahren

Die Therapieziele umfassen die Beseitigung und Kontrolle der pleuralen Infektion mit Verhinderung einer Sepsis, die vollständige Entfernung des Ergusses und entzündlichen Gewebes und die damit verbundene Entfesselung und Re-Expansion der Lunge. Dazu stehen verschiedene konservative Maßnahmen wie Antibiotikatherapie, Thoraxdrainage und Fibrinolyse und operative Verfahren wie das thorakoskopische oder offen-chirurgische Débridement, die Dekortikation, Pleurolyse und Lavage zur Verfügung. In komplizierten, therapierefraktären Fällen bei Patienten

in schlechtem Allgemeinzustand oder bei Immunsuppremierten kann auch die Anwendung der intrathorakalen VAC-Therapie, Tamponadestrategie, Thoraxfensteranlage, Thorakoplastik oder Parenchymresektion hilfreich sein (Hecker et al. 2013). Diese, die Thoraxwand komprimierenden, Operationen sollten nur selten und mit strenger Indikation durchgeführt werden, da sie die Integrität der Thoraxwand und die Atemhilfsmuskulatur verletzen, einen häufigen Verbandwechsel bedingen und somit eine erhebliche Einschränkung für die Patienten darstellen. In entsprechenden Fällen gelten sie aber als Ultima Ratio für die erfolgreiche Detoxikation und sind unumgänglich.

Am Universitätsklinikum Jena sind die behandelnden Thoraxchirurgen vom zeitnahen Einsatz operativer Methoden zur Versorgung des Pleuraempyems überzeugt. Konservativ mit alleiniger Drainage wurden nur drei der 157 (1,9%) eingeschlossenen Patienten behandelt. Die Fibrinolysetherapie hat sich nicht etabliert, da sie im Vergleich mit chirurgischen Maßnahmen nicht erfolgsversprechend erscheint und die Studienlage nicht ausreichend und evidenzbasiert genug ist. Die bisher größte randomisierte doppelblinde Analyse umfasste 430 Patienten und zeigte, dass die Anwendung intrapleuraler Streptokinase keine Senkung der Letalität oder Verminderung der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention bewirkte (Brims et al. 2010).

Lee et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie mit 32 Empyempatienten das Outcome hinsichtlich konservativem (Thoraxdrainage) oder videothorakoskopischem Behandlungsregime und entdeckten eine signifikant kürzere Drainagezeit ($8,3 \pm 4,6$ Tage vs. $15,1 \pm 11,3$ Tage) und stationäre Aufenthaltsdauer ($16,3 \pm 5$ Tage vs. $22,4 \pm 10$ Tage) unter den Operierten. Die fünf verstorbenen Patienten waren allesamt der Drainage-Gruppe zugehörig, was als Resultat einer unzureichenden Detoxikation und Infektkontrolle durch das konservative Verfahren gewertet werden muss (Lee et al. 2015).

Ein frühes aggressives Management durch Dekortikation mittels VATS oder Thorakotomie scheint vor allem im Stadium 2 und 3 die erfolgsversprechendste initiale Therapieoption zu sein, die zu einer signifikanten postoperativen Verbesserung der Lungenfunktionsparameter (forciertes Einsekundenvolumen und [forcierte] Vitalkapazität), der Lungendurchblutung und zur Verhinderung von Thoraxasymmetrien beiträgt (Pötzger et al. 2016).

Im vorliegenden Kollektiv wurden 154 von 157 Patienten (98,1%) operativ versorgt, davon 17,5% (n=27) thorakoskopisch per VATS oder RATS und 82,5% (n=127) offen-chirurgisch mittels Thorakotomie. Der Großteil (70,4%, n=19) der minimalinvasiv Behandelten befand sich im Empyemstadium 2, wohingegen 80% (n=99) der Thorakotomie-Gruppe ein Stadium 3 aufwiesen. Die innerhalb des Beobachtungszeitraums zweimal durchgeführte roboterassistierte Thorakoskopie ist derzeit noch eine Rarität in der Therapie des Pleuraempyems, die in der Literatur noch nicht näher beleuchtet und hinsichtlich ihres Outcomes untersucht wurde.

Um die Qualität und den Behandlungserfolg der Pleuraempyemchirurgie am UKJ einschätzen zu können, wurden Parameter wie die stationäre Aufenthaltsdauer, Notwendigkeit von Reoperationen und stationärer Wiederaufnahme und Auftreten von postoperativen Komplikationen analysiert und mit den Ergebnissen ähnlicher Studien weltweit verglichen.

Die mediane postoperative Liegedauer dieses Kollektivs umfasste 9 (IQR 6-19) Tage und unterschied sich nicht im Stadium 2 und 3. Ebendies zeigte sich auch in der Arbeit von Sziklavari et al. mit einer medianen Aufenthaltsdauer von 16 Tagen in beiden Stadien (Sziklavari et al. 2016). Die Phase des Pleuraempyems allein scheint sich demnach nicht auf diesen Parameter des Behandlungserfolgs auszuwirken. Untersuchte man jedoch den stationären Aufenthalt in den verschiedenen Stadien in Abhängigkeit vom gewählten Behandlungsregime, war festzustellen, dass die Dauern im Stadium 2 und 3 nach Thorakoskopie kürzer waren als nach Thorakotomie (8 [5-15] vs. 13 [7-27] Tage bzw. 6 [5-11] vs. 9 [6-19] Tage). Diese Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant, was im unterschiedlichen Stichprobenumfang begründet sein könnte. Die thorakoskopisch versorgte Gruppe, die in beiden Stadien den besseren Behandlungserfolg aufwies, umfasste jeweils eine geringere Anzahl (n=19 vs. 27 bzw. n=8 vs. 99). Bei Sziklavari et al. verhielt es sich ganz ähnlich, außer dass der Unterschied zwischen Thorakoskopie- und Thorakotomie-Gruppe im Stadium 2 statistisch signifikant war (13 [10-21] vs. 17 [13-23] Tage) (Sziklavari et al. 2016).

Andere Autoren betrachteten die beiden Hauptbehandlungsformen ungeachtet des Empyemstadiums hinsichtlich postoperativer Liegezeiten und kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Stefani et al. operierten ebenfalls den Großteil (n=57, 59%) der 97 Patienten offen-chirurgisch und die Aufenthaltsdauer lag in der VATS-

Gruppe nur unwesentlich niedriger als in der Thorakotomie-Gruppe (8,3 [3–30] vs. 8,4 [3–44] Tage) (Stefani et al. 2013). Shahin et al. und Chan et al. berichteten von signifikant kürzeren postoperativen Klinikaufenthalten bei den mittels VATS operierten Erkrankten als bei den offen-chirurgisch Operierten. Dabei untersuchten Chan et al. zum größten Teil Patienten im Stadium 3 (75%) und stellten zusätzlich eine signifikant kürzere OP-Zeit (2,5 vs. 3,8 Stunden), weniger postoperative Schmerzen ($p=0,04$), bessere Wundheilung ($p<0,001$) und eine größere Zufriedenheit der Patienten ($p=0,006$) nach thorakoskopischer Operation fest (Chambers et al. 2010).

Die offensichtlichen Vorteile der VATS sind ihre Minimalinvasivität, kürzere Dauer der Drainage und des stationären Aufenthalts, geringere postoperative Schmerzen, ein höherer Patientenkomfort und weniger postinterventionelle Komplikationen (Brims et al. 2010, Metin et al. 2010, Grallert et al. 2013). Die Patienten der vorliegenden Studie entwickelten signifikant seltener Komplikationen wie postoperative Blutungen, Sepsis, Herzrhythmusstörungen oder Probleme der Wundheilung nach VATS als diejenigen nach Thorakotomie (18,5% vs. 38,6%, $p=0,047$). Zudem benötigten sie seltener Bluttransfusionen (25,9% vs. 30,7%). In dem von Sziklavi et al. untersuchten Kollektiv war die Komplikationsrate der Thorakoskopie-Gruppe ebenfalls niedriger als die der Thorakotomie-Gruppe (7,7% vs. 19,5%) (Sziklavi et al. 2016). Mit dem videoassistierten thorakoskopischen Therapiekonzept ergibt sich insgesamt ein geringes Trauma der Thoraxwand, des Lungenparenchyms, des Mediastinums und des Cavum pleurae. In der Literatur wird die Erfolgsrate der VATS mit 68-93% bewertet (Molnar 2007).

Trotz dieser Sachverhalte wird von vielen Autoren noch immer die VATS nur uneingeschränkt für die ATS-Stadien 1 und 2 empfohlen und eine frühzeitige Entscheidung zum invasiveren offen-chirurgischen Management in fortgeschrittenen Emphyemsituationen (Hecker et al. 2013, Molnar 2007, Ried et al. 2015). Als Gründe dafür werden höhere Misserfolgsraten der Thorakoskopie im Stadium 3 und häufiger notwendige Konversionen zu invasiveren Verfahren in dieser Phase genannt. Patienten, die initial mittels VATS operiert werden, müssen in 5,6-61% der Fälle eine Konversion und gegebenenfalls eine wiederholte Operation mit offener Dekortikation erfahren (Stefani et al. 2013).

Die Notwendigkeit einer Reoperation resultiert oftmals aus der Fehleinschätzung des unerfahrenen Thoraxchirurgen, dass die vollständige Beseitigung des Empyems schon mittels VATS erfolgen konnte oder aus der Fehlinterpretation der präoperativ vorliegenden Röntgenbefunde. Erfahrene Fachärzte, die über 60 Pleuraempyeme pro Jahr operieren, wissen die röntgenologischen Zeichen eines fortgeschrittenen, chronischen Empyems (Verschmälerung der Interkostalräume, Deviation der Wirbelsäule, Verschiebung des Mediastinums, Transparenzänderungen im Recessus costodiaphragmaticus) einzuschätzen und die daraus folgende Nicht-Heilbarkeit durch ein thorakoskopisches Verfahren zu schlussfolgern. Zudem erlaubt ihnen ihre chirurgische Expertise, intraoperativ innerhalb von 15 Minuten die Dringlichkeit eines Wechsels zur offenen Dekortikation zu erkennen und die Konversion durchzuführen. In diesem Fall erfolgt am UKJ eine persönliche Mitteilung an den Oberarzt Herrn Dr. med. Tim Sandhaus und den Sektionsleiter Herrn PD Dr. med. Matthias Steinert.

Auch nach offener Dekortikation werden progrediente septische Verläufe beobachtet, die eine wiederholte Operation unumgänglich machen. Möglicherweise stellt die persistierende Atelektase der gefangenen Lunge mit lokaler Laktatbildung und Azidose eine nicht geklärte Ursache für dieses Phänomen dar. Auch ob die Reventilation und Reperfusion des betroffenen Lungenabschnitts eine Mediatorenfreisetzung und somit eine wiederkehrende Sepsis bedingen, ist nicht abschließend verstanden.

Von den im Beobachtungszeitraum am UKJ Behandelten erfolgte bei 5,7% (9/157) ein Wechsel der initialen Therapieform zu einer invasiveren Methode. Ursachen dafür waren die nicht hinreichende Dekortikation und Entfesselung der Lunge und die Persistenz eines infektiösen Ergusses im Cavum pleurae nach Thorakoskopie. Im fortgeschrittenen Stadium 3 wurden insgesamt nur 8 Patienten per VATS versorgt. Von diesen erhielten zwei eine wiederholte Operation und im Zuge derer einen Wechsel der Behandlungsstrategie. Die Konversionsrate betrug damit 25% für diese Gruppe.

Auch Casali et al. untersuchten die Notwendigkeit einer Konversion bei ihren thorakoskopisch Operierten und kamen auf 8,4% (Casali et al. 2009). In der retrospektiven Analyse von Stefani et al. wurde diese sogar mit 59% beziffert. Sie wiesen nach, dass in ihrem Kollektiv die Dauer vom Einsetzen der ersten Symptome bis zur Operation ein statistisch signifikanter unabhängiger Prädiktor für eine spätere

Konversion war. Das heißt, Patienten, die schon über einen längeren Zeitraum symptomatisch waren und bis zur ersten thorakoskopischen Behandlung schon ein Empyem im höheren Stadium entwickelt hatten, besaßen ein größeres Risiko für die Notwendigkeit einer Konversion zur offen-chirurgischen Therapie.

Stefani et al. raten ebenso wie Ozol et al. zu einer frühzeitigen aggressiven Diagnostik und Vorstellung in einer thoraxchirurgischen Klinik, um möglichst viele Patienten einem minimalinvasiven und erfolgreichen Management zuführen zu können. Sollte sich schon ein organisiertes Pleuraempyem eingestellt haben, sei eine offene Dekortikation unvermeidbar (Ozol et al. 2006, Stefani et al. 2013).

In der vorliegenden Studie wurde zudem die Rezidivrate als Parameter für das Therapieversagen betrachtet. Insgesamt mussten 8 Patienten (5,1%) innerhalb von 30 Tagen wegen wiederkehrendem Empyem nochmals stationär aufgenommen werden. Es war festzustellen, dass die Rezidivrate unter den initial thorakoskopisch Versorgten größer war als die unter den initial offen-chirurgisch Versorgten (7,4% vs. 4,7%). Auch für das viel diskutierte Stadium 3 konnte dieser Unterschied gefunden werden. Es wurden 12,5% (1/8) der Thorakoskopiepatienten und 6,1% (6/99) der Thorakotomiepatienten ungeplant wiederaufgenommen. Das bedeutet, dass die VATS im fortgeschrittenen Stadium relativ häufiger versagte als die offen-chirurgische Behandlung. Nur die Hälfte (4/8) der wiederkehrenden Patienten konnte geheilt werden. Die übrigen verstarben während des Krankenhausaufenthalts.

Zum Thema „Rezidiv bei Pleuraempyemen“ liegen kaum Daten und Literatur vor. Tsai et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Arbeit 33 Patienten im Alter von über 65 Jahren, die vorwiegend (72,7%) Pleuraempyeme im Stadium 2 aufzeigten und ausschließlich mittels VATS operiert wurden. Zwei Erkrankte (6,2%) hatten ein rezidivierendes Empyem und wurden während eines zweiten stationären Aufenthalts offen-chirurgisch versorgt (Tsai et al. 2016). Weitere Studien zur Rezidivrate nach Thorakoskopie bzw. Thorakotomie wären wünschenswert, um auch den langfristigen Therapieerfolg der beiden Verfahren in den Stadien des Pleuraempyems zu erörtern. Derzeit wird die dafür erforderliche klinische Einschätzung von deutschen Thoraxchirurgen unzureichend analysiert und diskutiert.

Aufgrund ihrer Erfahrungen und der vorliegenden Ergebnisse sind praktizierende Thoraxchirurgen am UKJ nicht von einer videoassistierten Thorakoskopie im Stadium 3 überzeugt. Diese für den Patienten komfortable Methode zeigt dabei Grenzen auf. Deshalb wurde das eigene Vorgehen adaptiert und die VATS bzw. RATS nur in den Stadien 1 und 2 uneingeschränkt empfohlen und angewendet. In diesen Phasen stellt die Thorakoskopie eine exzellente Variante für Débridement, Dekortikation, Pleurolyse und Reinigung des Cavum pleurae dar. Im Stadium 3 sollte die Anwendung der VATS/ RATS reduziert bzw. weitestgehend ausgeschlossen werden. Bei polymorbiden und auch alten Patienten im fortgeschrittenen Empyemstadium ist man eher zu einem invasiven Management bereit, da es für das Gesamtergebnis effektiver ist und dem Erkrankten Reoperationen mit Konversion und rekurrende Empyeme mit stationärer Wiederaufnahme ersparen kann.

Die Verläufe sind oftmals derart komplex, dass sich am UKJ ein zweizeitiges Vorgehen etabliert hat. Nach erster Thoraxeröffnung mit offenem Débridement, Dekortikation und Einlage einer Tamponade (Betaisodona getränkte Tücher) wird nach 48 Stunden ein geplanter Second-look zur Re-Detoxikation mit Re-Débridement und Feindekortikation vollzogen. Dieses strukturierte aggressive Re-Management mit „packing-concept“ entwickelte sich aus der chirurgischen Expertise, der Zusammenarbeit mit Intensivmedizinern und infektiologischen Konsilen und ist in der Literatur kaum beschrieben.

Chronische und postoperative Pleuraempyeme stellen eine besonders diffizile Aufgabe für Experten dar und es sind weitere Analysen nötig, um eine optimale Behandlungsstrategie zu etablieren. Ein anerkanntes therapeutisches Verfahren für diesen Zustand war bisher die Anlage eines Thoraxfensters, welche jedoch einen erheblichen und kosmetisch verstümmelnden Eingriff bedeutet. Dieser war in der vorliegenden Arbeit bei keinem Patienten erforderlich. Sziklavari et al. untersuchten 2011 erstmalig das innovative Konzept der intrapleurale Vakuumtherapie für Empyempatienten mit akuter Sepsis, fehlgeschlagener Voroperation oder Komplikationen nach dieser als Alternative. Sie behandelten zwischen Oktober 2009 und Juli 2010 acht Patienten mittels Kombination aus Thorakostoma und VAC. Sieben davon (87,7%) konnten erfolgreich und ohne Rezidiv geheilt werden (Sziklavari et al. 2011). Auch ihre Studie zur minimalinvasiven VAC-Therapie ohne Thoraxfensterung zeigte positive Ergebnisse bei allen sechs Untersuchten. Vorzüge

dieser Methode sind die Senkung der Morbidität und Krankenhausaufenthaltsdauer und die Möglichkeit der Fortführung im ambulanten Setting, was eine erhebliche Steigerung der Mobilität und Lebensqualität für den Behandelten mit sich bringt (Sziklavari et al. 2015a).

Am UKJ ist die intrapleurale VAC-Strategie zur Versorgung von Pleuraempyemen noch nicht etabliert. Innerhalb des dreijährigen Beobachtungszeitraums wurden lediglich drei Patienten im Stadium 2 einer Vakuumtherapie zugeführt. Es fehlt an dieser Stelle noch an chirurgischer Expertise und aufgrund der unzureichenden Datenlage und Grundlagenforschung sollten noch größer angelegte klinische randomisierte Studien zu dieser fortschrittlichen Technik erfolgen.

Letalität im internationalen Vergleich

Die Letalitätsrate von Pleuraempyempatienten wird in der Literatur mit 3-22% beziffert und weist damit eine große Streubreite auf (Sziklavari et al. 2016). Verschiedene Autoren belegten sogar eine steigende Mortalität. So wurde in Großbritannien seit 1999 eine 6-10-fache Erhöhung der Sterberate beobachtet (Breen und Daneshvar 2014). Im untersuchten Gesamtkollektiv verstarben 20,4% (32/157) der Patienten und darunter einer (3,1%) direkt infolge des Empyems. Andere Todesursachen waren eine kardiale oder respiratorische Insuffizienz (40,6%), eine Sepsis mit Multiorganversagen (31,3%) oder das Vorliegen einer bzw. mehrerer maligner Vorerkrankung. Damit lag die Letalitätsrate der hochselektierten, polymorbiden und häufig Multiresistenzen (MRSA, MRGN, VRE) aufweisenden Analysierten im Range internationaler Studien.

Wie auch bei Sziklavari et al. war der Anteil Verstorbener im Stadium 3 am größten (21,1%, 23/109). In der Vergleichsarbeit betrug die Krankenhausletalität nur 7%, was in dem geringeren Altersdurchschnitt ihres Kollektivs (59 ± 14 vs. 63 ± 16 Jahre) und dem niedrigeren Anteil an Patienten im komplexen Stadium 3 (48,7% vs. 69,4%) begründet liegen könnte. Sowohl Sziklavari et al. als auch die vorliegende Arbeit konnten keinen statistisch signifikanten Einfluss der Empyemstadien und Art der chirurgischen Intervention auf die Sterberate feststellen. Zudem bestätigte eine Datenbankanalyse in den USA, dass diese unabhängig von der operativen Behandlungsmethode ist. Nur die konservative Therapie allein stellte bei Sziklavari et al. einen Risikofaktor für die Letalität dar (Sziklavari et al. 2016). Im vorhandenen

Kollektiv verstarben ungeachtet der Signifikanz anteilig die meisten Patienten unter den konservativ Behandelten (1/3, 33,3%), was wiederum die geringe Erfolgschance dieser Strategie unterstreicht.

Folgend ist die hohe Mortalität des Pleuraempyems in den meisten Fällen nicht auf fehlgeleitete Therapien und OP-Prozeduren zurückzuführen. Vielmehr müssen Ätiologie, Komorbiditäten und weitere Risikofaktoren untersucht und ein Management für High-Risk-Patienten entwickelt werden.

Einfluss der Antibiotikatherapie auf das Outcome

Ein Eckpfeiler der Behandlung von entzündlichen Pleuraergüssen und -empyemen ist die Antibiotikatherapie. Da nur in maximal 66% aller Fälle ein Keimnachweis gelingt, sollte sich die Wahl des initialen Wirkstoffs am lokalen Bakterienvorkommen, der Anamnese und an möglichen Komorbiditäten des Patienten und der Ätiologie der Erkrankung orientieren (Froudarakis und Bouros 2013). Am UKJ wird zunächst postoperativ eine kalkulierte Antibiose begonnen, die ein möglichst breites Keimspektrum abdecken soll. Dazu kommt vordergründig das Kombinationspräparat aus Piperacillin und Tazobactam zum Einsatz. Kann aus dem perioperativen mikrobiologischen Abstrich aus tiefer und oberflächlicher Wunde des Hemithorax ein Erreger nachgewiesen werden, wird die Wirkstoffklasse dahingehend angepasst.

Wie bei Sziklavari et al. war auch in dieser Studie die am häufigsten verwendete Antibiotikagruppe die der Penicilline (29,5%), gefolgt von Flurorchinolonen (19,4%). Ein Wechsel der Antibiose erfolgte im Verlauf der Therapie relativ häufig (in 62% in der vorliegenden Arbeit und in 55,4% in der Vergleichsarbeit) und auch die mediane Dauer der medikamentösen Behandlung war in Sziklavari et al.'s Analyse ähnlich zu der in dieser (14 [10-21] vs. 14 [10-26] Tage) (Sziklavari et al. 2016). Gründe für den Wechsel der Wirkstoffklasse waren vor allem eine nachgewiesene Resistenz, klinische Verschlechterung oder Stagnation des Gesundheitszustandes und des radiologischen Befundes.

Die Patienten mit Wechselantibiose wurden signifikant länger antimikrobiell therapiert (20 [14-30] vs. 10 [1-14] Tage, $p < 0,001$) und hatten einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt (17 [11-30] vs. 12 [8-17] Tage, $p < 0,001$) als diejenigen ohne.

Dies zeigt, dass der Behandlungserfolg von Empyempatienten von der Wahl des richtigen Antibiotikums abhängt und bestätigt die Wichtigkeit der genauen Keimidentifikation als Voraussetzung dafür.

Der prä- und intraoperative Antibiotikumswechsel stellte bei Sziklavari et al. einen negativen Prognosefaktor hinsichtlich des Versterbens der Patienten dar und auch in einer Studie aus dem Jahr 2007 von Tsang et al. war eine diskordante initiale Antibiose ein Risikofaktor für die Mortalität und die Reoperationsrate (Sziklavari et al. 2016, Tsang et al. 2007). Dieser Zusammenhang konnte in dem vorliegenden Kollektiv nicht belegt werden.

Einfluss des Erregernachweises auf das Outcome

In der Literatur wird von einem erfolgreichen und aussagekräftigen Erregernachweis in nur 16-66% der Empyempatienten berichtet (Breen und Daneshvar 2014, Froudarakis und Bouros 2013). Die Gründe dafür könnten eine vorausgegangene antibiotische Behandlung oder die geringe Sensitivität konventioneller Labortechniken sein. Ebenso wird diskutiert, dass eine fortbestehende bakterielle Besiedelung möglicherweise nicht notwendig ist für eine kontinuierliche Entzündungsreaktion der Pleurahöhle nach initialer Invasion (Brims et al. 2010).

Oftmals wurde auch bei den analysierten Patienten mit parapneumonischem Erguss nach initialer Antibiotikatherapie eine Verbesserung des Allgemeinzustandes bei gleichzeitigem Fortbestehen des Ergusses beobachtet. Dieser bewirkt indes eine Kompression des Lungenparenchyms von außen und fördert die Entstehung von Atelektasen (vor allem im Unterlappen) und zusätzlich eine Permeabilitätssteigerung der Pleura visceralis. Es liegt ein Circulus vitiosus vor, der in einer Verselbstständigung der Ergussituation ohne Erregernachweis und Chronifizierung des Empyems resultiert. Der ausbleibende Keimnachweis, die anfängliche klinische Verbesserung und Kontrolle der Infektsituation nach Gabe eines Antibiotikums führen besonders bei unerfahrenen Klinikern zu Behandlungsfehlern, Verkennung der ernsthaften Lage und frühzeitiger Entlassung des Patienten mit anschließender Entwicklung eines komplexen chronischen Empyems.

In dieser Studie konnte ein Keimnachweis lediglich bei 40,1% der Patienten erfolgen, wobei der größte Anteil der Erreger grampositiv war. Die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien waren Staphylokokken (52,4%) und Streptokokken

(30,2%). Diesen Trend zu Grampositiven und vor allem Staphylokokken bestätigten auch Ozol et al. 2006 (Ozol et al. 2006). Ebenso konnten Sziklavari et al. nur bei der Hälfte der Patienten (51,5%) einen Keim identifizieren, der dann, vergleichbar mit diesem Kollektiv, meist grampositiv war (82%) und von Staphylokokken dominiert wurde (37,5%). Am zweithäufigsten wurden auch bei ihnen Streptokokken (31,5%) festgestellt (Sziklavari et al. 2016). In der Literatur wird eine stetig steigende Inzidenz von *Streptococcus milleri*, *Staphylococcus aureus* und anaeroben Bakterien beschrieben. Das sollte bei der Auswahl des Antibiotikums beachtet werden (Froudarakis und Bouros 2013).

Okiror et al. gelang in 52% der 107 Analysierten ein Erregernachweis. Bei diesen Patienten fanden sie eine signifikant längere postoperative Drainagedauer (11[3-112] vs. 5 [3-29] Tage, $p<0,001$), einen längeren Krankenhausaufenthalt (11 [4-45] vs. 7 [2-34] Tage, $p<0,001$) und eine höhere Rate postoperativer Komplikationen ($p<0,001$) (Okiror et al. 2014).

Sziklavari et al. und die vorliegende Arbeit stellten eine signifikant längere Antibiotikagabe und einen signifikant längeren stationären Aufenthalt und damit geringeren Therapieerfolg bei Patienten mit positivem Keimnachweis fest (Sziklavari et al. 2016). Diejenigen mit identifiziertem Erreger wurden 21 (14-30) Tage und diejenigen ohne 14 (8-20) Tage behandelt ($p<0,001$) und die Liegezeit betrug bei Patienten mit Keimnachweis 19 (11-33) Tage und für die ohne 13 (8-23) Tage ($p=0,005$). Zudem verstarben in der Vergleichsarbeit signifikant mehr Patienten unter den Keimpositiven als unter denjenigen ohne Erreger (9,8% vs. 4,0%, $p=0,034$) (Sziklavari et al. 2016). Dieselbe Beobachtung konnten auch Chen et al. und Ozol et al. in ihren untersuchten Kollektiven machen, während dieser Einfluss auf die Letalität in der vorliegenden Studie nicht belegt werden konnte (Chen et al. 2014, Ozol et al. 2006). Die Keimnegativität und das bessere Outcome der entsprechenden Patienten könnten auch in Zusammenhang mit ihrer ausreichenden Immunkompetenz im Gegensatz zu denen mit nachgewiesenem Erreger stehen.

Dennoch implizieren diese Ergebnisse, dass möglichst frühzeitig und mit hoher labordiagnostischer Qualität eine Keimidentifikation erfolgen sollte, um die passende Antibiose zu veranlassen und den Behandlungserfolg von Empyempatienten zu steigern und die Letalität dieser Erkrankung zu senken. Der mikrobiologische intraoperative Abstrich ist dabei von essentieller Bedeutung. In dieser Analyse wurde

bei allen Patienten nach Eröffnung des Cavum pleurae ein oberflächlicher und nach Einsicht der Empyemhöhle ein tiefer Wundabstrich entnommen. Mit dieser Methode gelang immerhin ein Erregernachweis in 40,1% der Erkrankten. Ob ein Unterschied zwischen beiden Abstrichen bestand, wurde nicht verifiziert.

Das Thema der steigenden Multiresistenz der Erreger bereitet Klinikern zunehmend Schwierigkeiten bei der Bekämpfung entzündlicher Erkrankungen und stellt auch in der Therapie von Pleuraempyemen ein erhebliches Problem dar. 17,5% aller identifizierten Keime der untersuchten Patienten waren resistent gegen multiple Antibiotikaklassen (MRSA, MRGN, VRE etc.), was häufige Wechsel bedingte und damit ein schlechteres Outcome. Das Vorkommen dieser Keime wurde nur in wenigen vergleichbaren Studien analysiert. Sziklavari et al. berichteten etwa von multiresistenten Erregern in 27,2% der Fälle und Chen et al. in 22,5%, wobei diese bei letzteren einen signifikanten Risikofaktor für die Mortalität darstellten. Bei Okiror et al. konnten lediglich in 4% Multiresistente nachgewiesen werden. Der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* nahm dabei den größten Teil ein (Chen et al. 2014, Sziklavari et al. 2016, Okiror et al. 2014).

Aufgrund seiner enormen Wichtigkeit sollte dieses Gebiet in fortführenden Arbeiten intensiver behandelt und ein Lösungsansatz für die Senkung oder zumindest das Stagnieren der Ausbreitung weiterer Multiresistenzen diskutiert werden.

Bewertung der Risikofaktoren für die Sterblichkeit

Sowohl im vorliegenden Kollektiv als auch in den meisten anderen Studien konnten Empyemstadium und Behandlungsregime nicht als negative Prädiktoren für das Versterben ausgemacht werden (Marks et al. 2012, Rahman et al. 2014, Sziklavari et al. 2016, Casali et al. 2009). Die relativ hohe (postoperative) Letalität von Pleuraempyemen muss also anderen komplexeren Einflüssen unterliegen. In der univariaten logistischen Regression ergab sich für diese Arbeit das Vorliegen eines Alkoholabusus, einer pulmonalen Vorerkrankung (z.B. COPD) oder einer chronischen Nierenerkrankung als statistisch signifikanter Risikofaktor für die Krankenhausmortalität. Die multivariate logistische Regression identifizierte den Alkoholabusus als einzigen unabhängigen Risikofaktor.

Verschiedene Autoren untersuchten den Einfluss ähnlicher und zusätzlicher Komorbiditäten und Parameter auf die Sterberate in ihren Kollektiven. Rahman et al.

entwarfen 2014 ein Score-System für High-Risk-Patienten, in welchem renale Erkrankungen, hohes Alter (>80 Jahre), nosokomiale Infektionen, ein nicht purulenter Pleuraerguss und ein niedriger Albuminspiegel als negative Prädiktoren für das Überleben definiert wurden (Rahman et al. 2014). Letzterer wurde bei den Patienten dieser Analyse nicht regelmäßig ermittelt und ausgewertet, sollte aber in Zukunft eine Rolle spielen.

Steigendes Alter und die Anzahl an Vor- und Nebenerkrankungen bedeuteten in vielen weiteren Studien eine schlechte Prognose hinsichtlich der Sterblichkeit (Marks et al. 2012, Ozol et al. 2006, Tsang et al. 2007). Bei Sziklavari et al. ergab sich in der einfachen logistischen Regression ein statistisch signifikanter Unterschied für das Alter, Multimorbidität, Vorliegen einer malignen Erkrankung, einer Sepsis, Immunsuppression und für die Durchführung eines Antibiotikumwechsels. In der multivariaten logistischen Regression zeigten sich Alter, Sepsis, Immunsuppression und Antibiotikumswechsel wiederum als voneinander unabhängige Risikofaktoren für die Krankenhausletalität (Sziklavari et al. 2016).

Schweigert et al., die eine Mortalitätsrate von 8,7% (29/335) in ihrer retrospektiven Analyse von Pleuraempyempatienten vorfanden, konnten das Alter nicht als negativen Prädiktor nachweisen, aber dafür das Vorliegen einer Sepsis, Lungenerkrankung, akuten Niereninsuffizienz und Multimorbidität (Schweigert et al. 2016). Auch Chen et al. bestätigten pulmonale und renale Vorerkrankungen als signifikante Risikofaktoren für das Überleben. Zusätzlich hatten bei ihnen das Alter, maligne Nebenerkrankungen, Leberzirrhose, polymikrobielle Infektionen und ein positiver Keimnachweis einen entscheidenden Effekt auf das Outcome (Chen et al. 2014).

Die eigene und die Vergleichsarbeiten zeigen, wie vielseitig und komplex die Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis von Pleuraempyemen sind und dass die Identifizierung von Hochrisikopatienten unbedingt im präoperativen Management beachtet werden muss, um eine adäquate Behandlungsstrategie zu wählen.

Limitationen der Studie

Der Hauptfaktor für die Limitation dieser Studie war wohl ihr retrospektives nicht-randomisiertes Design. Der Behandlungsalgorithmus und die Entscheidungsfindungen waren nicht einheitlich und vor allem an der Erfahrung des operierenden Chirurgen und am Patientenwunsch orientiert. Zukünftig sollten größere prospektive randomisierte Analysen mit genauer Definition der Variablen und standardisierten Therapieprotokollen durchgeführt werden, um die Evidenz der Ergebnisse zu steigern. In der vorliegenden Arbeit wurden oftmals Untergruppen gebildet (z.B. für die Behandlungsarten), die teilweise sehr geringe Stichprobenumfänge ergaben und somit die statistische Aussagekraft hinsichtlich Therapieerfolg und Letalität minderten.

Ein weiterer limitierender Umstand waren fehlende oder lückenhafte Patientendaten, vor allem was die Auswahl und Dauer der Antibiose angeht.

Letztlich erfolgte die Datenerhebung und –auswertung nur bis zur Entlassung aus der Klinik. Ein Follow-Up zur Mortalität, Komplikationen oder antibiotischen Therapie im ambulanten Bereich fand nicht statt und wäre für die Bewertung des langfristigen Behandlungserfolgs erstrebenswert gewesen.

6 Schlussfolgerungen

Ziel der Analyse war es, anhand der Ergebnisse eine Empfehlung für das Behandlungsprozedere von Pleuraempyemen der verschiedenen Stadien auszustellen und damit das Outcome und den Therapieerfolg zu optimieren. Dazu erfolgte die klinische Überprüfung von 157 Patienten, die innerhalb des dreijährigen Beobachtungszeitraumes mit dieser Diagnose versorgt wurden.

Die Krankenhausletalität des Pleuraempyems ist sowohl in Vergleichsarbeiten als auch im vorliegenden Kollektiv erschreckend hoch. Es verstarben 20,4% (32/57) der Behandelten und bei 3,1% davon konnte das Empyem als direkte Todesursache objektiviert werden.

Ziel der Therapie war stets die Entfernung des Empyemsackes en bloc und damit die Detoxikation und Entfesselung des entsprechenden Hemithorax. Dazu wurden 98,1% der Patienten operativ versorgt und davon 17,5% thorakoskopisch und 82,5% offen-chirurgisch. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden, was die Liegezeit und Letalität der beiden Gruppen angeht. Allerdings musste bei 9 von 27 thorakoskopisch Behandelten eine Konversion zur Thorakotomie und gegebenenfalls eine Reoperation erfolgen. Im Stadium 3 wurden 25% (2/8) der mittels VATS Versorgten offen-chirurgisch reoperiert, da in dieser Situation kein Therapieerfolg mittels minimalinvasiver Behandlung zu erreichen war.

Die Therapie des Pleuraempyems sollte frühzeitig, stadienadaptiert und dem Allgemeinzustand des Patienten angemessen erfolgen. Schon im Anfangsstadium sollte dem Erkrankten eine operative Behandlung zuteilwerden, da die alleinige Thoraxdrainage wenig erfolgsversprechend ist. Die VATS stellt in den Stadien 1 und 2 eine optimale Lösung zum Débridement und zur Dekortikation dar und bedeutet für den Patienten einen höheren Komfort mit einer kürzeren stationären Aufenthaltsdauer, weniger postoperativen Komplikationen und geringerem intraoperativen Gewebstrauma. Um den Anteil minimalinvasiv behandelbarer Patienten hoch zu halten, sind eine frühzeitige Diagnostik und thoraxchirurgische Vorstellung essentiell.

Gleichzeitig gilt es, anhand der klinischen Expertise der Thoraxchirurgen und ihrer realistischen Einschätzung der bildgebenden Befunde, den Erkrankten im

fortgeschrittenen Empyemstadium sofort einem offen-chirurgischen Management zuzuführen. Dieses ist im Stadium 3 und bei chronischen Pleuraempyemen nach wie vor die Therapie der Wahl. Die initiale offene Dekortikation verhindert die Notwendigkeit einer Konversion und damit die Verlängerung der Operationszeit. Außerdem senkt sie die Reoperations- und Rezidivraten.

Auch die rasche und genaue Keimidentifikation mit Erstellung eines Resistogramms und die damit verbundene Wahl des passenden Antibiotikums sind von enormer Wichtigkeit, da ein Wechsel der Antibiose negative Auswirkungen auf die Liegezeit und die Letalität bei Empyempatienten hat. Leider gelingt der Erregernachweis derzeit nur in zwei Drittel der Fälle und lag in dieser Studie bei 40,1%, wobei 17,5% problembehaftete Multiresistenzen aufwiesen. Die mikrobiologische Labordiagnostik sollte an dieser Stelle noch verfeinert werden, um einen prä- oder intraoperativen Antibiotikumswechsel zu vermeiden. Außerdem müssen moderne antibiotische Therapiestrategien geprüft und in den klinischen Alltag integriert werden. Für die Eradikation multiresistenter gramnegativer Erreger steht beispielsweise seit Kurzem das innovative Kombinationspräparat aus Ceftazidim und Avibactam zur Verfügung.

Die Risikofaktoren für die Mortalität des Pleuraempyems waren in der vorliegenden Arbeit ein Alkoholabusus, pulmonale Vorerkrankungen und chronische Niereninsuffizienz. Sie können anhand ähnlicher Studien um das Vorliegen eines hohen Alters (>80 Jahre), einer nosokomialen Infektion, eines niedrigen Albuminspiegels, einer Sepsis und einer bestehenden Immunsuppression erweitert werden. In das präoperative Management und die Wahl der individuell geeigneten Behandlungsstrategie sollte die Betrachtung der ermittelten Risikofaktoren unbedingt miteinfließen.

Letztlich sind zukünftig prospektive, randomisierte Studien mit höheren Patientenzahlen, standardisierten Therapieprotokollen und längeren postoperativen Beobachtungszeiträumen notwendig, um die Evidenz der Behandlungsvorschläge zu steigern

7 Literaturverzeichnis

- Abrashanoff G. 2011. Plastische Methode der Schließung von Fistelgängen, welche von inneren Organen kommen. *Zentralbl Chir*, 38:186–187.
- Ahmed AE, Yacoub TE. 2010. Empyema thoracis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 4:1-8.
- Andrews N, Parker E, Shaw R, Wilson N, Webb W. 1962. Management of nontuberculous empyema. A statement of the ATS subcommittee on surgery. *Am Rev Respir Dis*, 85:935–936.
- Breen DP, Daneshvar C. 2014. Role of interventional pulmonology in the management of complicated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Respirology*, 19 (7):970-978.
- Brims FJ, Lansley SM, Waterer GW, Lee YC. 2010. Empyema thoracis: new insights into an old disease. *Eur Respir Rev*, 19 (117):220-228.
- Bruch H, Trentz O. 2008. *Berchold Chirurgie*. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Burchardi H. 1994. Ätiologie und Pathophysiologie der akuten respiratorischen Insuffizienz (ARI). Berlin: Springer Verlag.
- Byun CS, Park IK, Shim HS, Bae MK, Lee CY, Chung KY. 2013. Taurolidine: a new alternative agent for the management of the postoperative air leak. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 19 (1):6-11.
- Casali C, Storelli ES, Di Prima E, Morandi U. 2009. Long-term functional results after surgical treatment of parapneumonic thoracic empyema. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 9 (1):74-78.
- Chambers A, Routledge T, Dunning J, Scarci M. 2010. Is video-assisted thoracoscopic surgical decortication superior to open surgery in the management of adults with primary empyema? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 11 (2):171-177.
- Chen KC, Chen HY, Lin JW, Tseng YT, Kuo SW, Huang PM, Hsu HH, Lee JM, Chen JS, Lai HS. 2014. Acute thoracic empyema: clinical characteristics and outcome analysis of video-assisted thoracoscopic surgery. *J Formos Med Assoc*, 113 (4):210-218.
- Chung JH, Lee SH, Kim KT, Jung JS, Son HS, Sun K. 2014. Optimal timing of thoracoscopic drainage and decortication for empyema. *Ann Thorac Surg*, 97 (1):224-229.

- Colice G, Curtis A, Deslauriers J. 2000. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest*, 118:1158–1171.
- Davies HE, Davies RJO, Davies CWH. 2010. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*, 65:41–53.
- Dusemund F, Weber MD, Nagel W, Schneider T, Brutsche MH, Schoch OD. 2013. Characteristics of medically and surgically treated empyema patients: a retrospective cohort study. *Respiration*, 86 (4):288-294.
- Eichhorn M, Winter H, Preissler G, Hatz R, Lindner M. 2013. Stadienadaptierte moderne Therapie des Pleuraempyems. *Zentralbibliothek Chirurgie*, 136:34–41.
- Engelmann C. 1998. Septische Thoraxchirurgie: Chirurgie thorakaler Infektionen. Lengerich: Pabst Science Publishers.
- Ewig S, Höffken G, Kern W, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S. 2016. S3-Leitlinie: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 German Respiratory Society.
- Froudarakis ME, Bouros D. 2013. Management of pleural empyema: don't miss the point! *Respiration*, 86 (4):277-279.
- Germinario C, Gallone M, Tafuri S. 2015. Migrant health: the Apulian model. *Epidemiol Prev*, 39:76-80.
- Grallert M, Uhlmann D, Bartels M, Steinert M. 2013. [VATS lobectomy--a standard procedure in the therapy for stage I non-small cell lung cancer?]. *Zentralbl Chir*, 138 Suppl 1:S40-44.
- Hecker E, Hecker HC, Hecker KA. 2013. [Pleural empyema - treatment strategies in light of etiology]. *Zentralbl Chir*, 138 (3):353-377; quiz 378-359.
- Kleinschmidt O. 2013. Operative Chirurgie. Berlin: Springer Verlag.
- Kroegel C, Matthys H, Hamm H. 1997. Pneumologie: Pleuraerkrankungen-Diagnostik und Therapie. Verlag W. Kohlhammer.
- Lee H, Park S, Shin H, Kim K. 2015. Assessment of the usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in patients with non-tuberculous thoracic empyema. *J Thorac Dis*, 7 (3):394-399.
- Light RW. 1995. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest*, 108 (2):299-301.

- Light RW. 2006. Parapneumonic Effusions and Empyema. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3:75-80.
- Light RW. 2010. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*, 15 (3):451-458.
- Marks DJ, Fisk MD, Koo CY, Pavlou M, Peck L, Lee SF, Lawrence D, Macrae MB, Wilson AP, Brown JS, Miller RF, Zumla AI. 2012. Thoracic empyema: a 12-year study from a UK tertiary cardiothoracic referral centre. *PLoS One*, 7 (1):e30074.
- Metin M, Yeginsu A, Sayar A, Alzafer S, Solak O, Ozgul A, Erkorkmaz U, Gurses A. 2010. Treatment of multiloculated empyema thoracis using minimally invasive methods. *Singapore Med J*, 51 (3):242-246.
- Miller K, Sahn S. 1987. Chest tubes. Indications, technique, management and complications. *Chest*, 91:258.
- Molnar TF. 2007. Current surgical treatment of thoracic empyema in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32 (3):422-430.
- Okiror L, Coltart C, Bille A, Guile L, Pilling J, Harrison-Phipps K, Routledge T, Lang-Lazdunski L, Hemsley C, King J. 2014. Thoracotomy and decortication: impact of culture-positive empyema on the outcome of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46 (5):901-906.
- Ozol D, Oktem S, Erdinc E. 2006. Complicated parapneumonic effusion and empyema thoracis: microbiologic and therapeutic aspects. *Respir Med*, 100 (2):286-291.
- Peinemann F, Sauerland S. 2011. Vakuumtherapie von Wunden, Systematische Übersicht randomisierter kontrollierter Studien. *Dtsch Arztebl International*, 108:381-389.
- Potzger T, Ried M, Hofmann HS. 2016. Dekortikation bei Pleuraempyem: funktionell sinnvoll? *Zentralbl Chir*, 141:18-25.
- Rahman NM, Kahan BC, Miller RF, Gleeson FV, Nunn AJ, Maskell NA. 2014. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest*, 145 (4):848-855.
- Ried M, Graml J, Grosser C, Hofmann HS, Sziklavari Z. 2015. [Para- and Postpneumonic Pleural Empyema: Current Treatment Strategies in Children and Adults]. *Zentralbl Chir*, 140 Suppl 1:S22-28.

- Sahn SA. 2007. Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema. *Clin Infect Dis*, 45 (11):1480-1486.
- Schmid C, Stockhausen C. 2005. Leitfaden Thoraxchirurgie. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Schumpelik V, Bleese N, Mommsen. 2006. Kurzlehrbuch Chirurgie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Schweigert M, Solymosi N, Dubecz A, Fernandez MJ, Stadlhuber RJ, Ofner D, Stein HJ. 2016. Surgery for parapneumonic pleural empyema--What influence does the rising prevalence of multimorbidity and advanced age has on the current outcome? *Surgeon*, 14 (2):69-75.
- Sogaard M, Nielsen RB, Norgaard M, Kornum JB, Schonheyder HC, Thomsen RW. 2014. Incidence, length of stay, and prognosis of hospitalized patients with pleural empyema: a 15-year Danish nationwide cohort study. *Chest*, 145 (1):189-192.
- Stefani A, Aramini B, della Casa G, Ligabue G, Kaleci S, Casali C, Morandi U. 2013. Preoperative predictors of successful surgical treatment in the management of parapneumonic empyema. *Ann Thorac Surg*, 96 (5):1812-1819.
- Sziklavari Z, Ried M, Hofmann HS. 2015a. [Intrathoracic Vacuum-Assisted Closure in the Treatment of Pleural Empyema and Lung Abscess]. *Zentralbl Chir*, 140 (3):321-327.
- Sziklavari Z, Neu R, Hofmann HS, Ried M. 2015b. [Persistent pleural effusion following thoracic surgery]. *Chirurg*, 86 (5):432-436.
- Sziklavari Z, Grosser C, Neu R, Schemm R, Kortner A, Szoke T, Hofmann HS. 2011. Complex pleural empyema can be safely treated with vacuum-assisted closure. *J Cardiothorac Surg*, 6:130.
- Sziklavari Z, Grosser C, Neu R, Schemm R, Szoke T, Ried M, Hofmann HS. 2013. Minimally invasive vacuum-assisted closure therapy in the management of complex pleural empyema. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 17 (1):49-53.
- Sziklavari Z, Graml JI, Zeman F, Ried M, Grosser C, Neu R, Szoke T, Hofmann HS. 2016. [Outcomes of Stage-Adapted Surgical Treatment of Pleural Empyema]. *Zentralbl Chir*, 141 (3):335-340.
- Tasci S, Ewig S, Lüderitz B. 2004. Diagnose und Therapie von parapneumonischen Pleuraergüssen und Empyemen. *Dtsch Arztebl International*, 101(10):638–648.

- Tsai CH, Lai YC, Chang SC, Chang CY, Wang WS, Yuan MK. 2016. Video-assisted thoracoscopic surgical decortication in the elderly with thoracic empyema: Five years' experience. *J Chin Med Assoc*, 79 (1):25-28.
- Tsang KY, Leung WS, Chan VL, Lin AW, Chu CM. 2007. Complicated parapneumonic effusion and empyema thoracis: microbiology and predictors of adverse outcomes. *Hong Kong Med J*, 13 (3):178-186.
- Tscheliessnigg K-H, Uranüs S, Pierer G. 2005. *Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie*. Wien: Wilhelm Maudrich.
- Vaziri M, Abed O. 2012. Management of thoracic empyema: review of 112 cases. *Acta Med Iran*, 50 (3):203-207.
- Zahid I, Nagendran M, Routledge T, Scarci M. 2011. Comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and open surgery in the management of primary empyema. *Curr Opin Pulm Med*, 17 (4):255-259

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Light-Klassifikation für parapneumonische Ergüsse und Empyeme
(Hecker et al. 2013)
- Tab. 2: Verteilung des Behandlungsregimes in den Stadien des Pleuraempyems
- Tab. 3: Verteilung des Zugangsweges in den Stadien des Pleuraempyems
- Tab. 4: Verteilung der chirurgischen Prozeduren in den Stadien des Pleuraempyems
(Mehrfachnennung möglich)
- Tab. 5: Dekortikationsverfahren
- Tab. 6: Postoperative stationäre Aufenthaltsdauer und Notwendigkeit einer
Reoperation in den Stadien des Pleuraempyems in Abhängigkeit vom
Behandlungsregime
- Tab. 7: Dauer der Antibiotikatherapie in den Stadien des Pleuraempyems
- Tab. 8: Dauer der Antibiotikatherapie und des stationären Aufenthalts in
Abhängigkeit vom Erregernachweis
- Tab. 9: Dauer der Antibiotikatherapie und des stationären Aufenthalts in
Abhängigkeit vom Wechsel der Antibiose
- Tab. 10: Komplikationen und Bluttransfusionspflichtigkeit in Abhängigkeit vom
Behandlungsregime
- Tab. 11: Rekurrenz in Abhängigkeit vom ATS-Stadium und Behandlungsregime
- Tab. 12: Letalität in Abhängigkeit vom ATS-Stadium, Erregernachweis und
Behandlungsregime
- Tab. 13: Letalität in Abhängigkeit vom Alkoholabusus
- Tab. 14: Signifikante Risikofaktoren für die Verstorbenen vs. Nicht-Verstorbenen

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Videothorakoskopische Aufnahmen eines Pleuraempyems rechts, Stadium 2, Keimnachweis: Streptococcus intermedius

Abb. 2: Videothorakoskopische Aufnahmen eines Pleuraempyems rechts, Stadium 2, Keimnachweis: Streptococcus intermedius

Abb. 3: Zusammenfassendes Schema der Klassifikation von PPE und Empyemen nach Light und der ATS mit Therapieempfehlungen (Ried et al. 2015)

Abb. 4: Röntgenbild eines chronischen Empyems links mit subtotaler Verschattung trotz liegender Drainage

Abb. 5: CT-Bild des Thorax bei chronischem Empyem links mit bronchopleuraler Fistel und Tumorokklusion (Karzinoid) des Segments 10 im linken Unterlappen (Pfeil)

Abb. 6: CT-Bild des Thorax mit Kontrastmittel bei chronischem Empyem links mit bronchopleuraler Fistel und Tumorokklusion (Karzinoid) des Segments 10 im linken Unterlappen (Pfeil)

Abb. 7: Röntgenbild eines Empyems Stadium 3 rechts

Abb. 8: CT-Scan (nativ) eines Pleuraempyems Stadium 3 rechts

Abb. 9: Pleurasonographie eines Empyems Stadium 3 rechts mit Erguss im Recessus costodiaphragmaticus lateralis

Abb. 10: Behandlungsalgorithmus der British Thoracic Society für Patienten mit pleuraler Infektion (Originalkopie in englischer Sprache) (Davies et al. 2010)

Abb. 11: Offen-chirurgische Behandlung des Pleuraempyems mittels anterolateraler Thorakotomie und Zielthorakotomie (8.ICR) des Recessus costodiaphragmaticus rechts

Abb. 12: Offen-chirurgische Behandlung des Pleuraempyems mittels anterolateraler Thorakotomie (a) und Zielthorakotomie (b) im 8. ICR des Recessus costodiaphragmaticus rechts

Abb. 13: Intraoperatives Bild, VATS Stadium 2-3

- Abb. 14: Lungenresektat bei Pleuraempyem nach Abszessperforation (Pfeil)
- Abb. 15: SCHEDESCHE Thorakoplastik abgeändert nach BRAUN mit Skarifizierung der Pleuraschwarte (Kleinschmidt 2013)
- Abb. 16: Thoraxfenster bei chronischem Pleuraempyem, links
- Abb. 17: Darstellung der intrapleurale VAC-Therapie mit Thoraxfensterung (Sziklavari et al. 2015a)
- Abb. 18: Intrapleurale Mini-VAC (Sziklavari et al. 2013)
- Abb. 19: Algorithmus für das klinikinterne diagnostische und präoperative Management von Patienten mit pleuralen Infektionen
- Abb. 20: Klinikinterner Behandlungsalgorithmus für das Pleuraempyem Stadium 1-3
- Abb. 21: Geschlechterverteilung (n=157)
- Abb. 22: Altersverteilung (Mittelwert \pm Standardabweichung: 63 ± 16 , n=157)
- Abb. 23: Vorkommen von Komorbiditäten und Risikofaktoren (Mehrfachnennung möglich)
- Abb. 24: Vorkommen von Multimorbidität (n=157)
- Abb. 25: Verteilung der Pleuraempyem-Stadien nach ATS
- Abb. 26: Ursachen des Pleuraempyems
- Abb. 27: Zugangsweg bei initialer Operation (n=154)
- Abb. 28: Verwendeter Zugangsweg nach ATS-Stadium
- Abb. 29: Verteilung der erweiterten operativen Maßnahmen (n=39)
- Abb. 30: Ursachen für Reoperationen (n=51)
- Abb. 31: Häufigkeit der verschiedenen Erreger (Mehrfachnennung möglich)
- Abb. 32: Häufigkeit der einzelnen Antibiotikaklassen (n=129)
- Abb. 33: Komplikationen der operativ behandelten Patienten (n=154, Mehrfachnennung möglich)

Abb. 34: Letalität (n=157)

Abb. 35: Todesursachen (n=32)

8.3 Danksagung

Die Fertigstellung einer Dissertation ist ein langer Weg, zu dessen Bewältigung viele Menschen einen Beitrag leisten, ohne den die erfolgreiche Beendigung kaum möglich wäre. Hiermit möchte ich mich bei diesen Menschen persönlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir meinen bisherigen schulischen und universitären Werdegang ermöglichten.

Herrn PD Dr. med. univ. Zsolt Sziklavari bin ich dankbar für die Zusammenarbeit und den Ideenaustausch. Seine inhaltlichen Anregungen halfen mir bei der Gestaltung der Diskussion. Ebenso danke ich ihm für die zur Verfügung gestellten Bildmaterialien zur VAC-Therapie.

Weiterhin bin ich Frau Marion Franke zu Dank verpflichtet, die mir mit ihrer freundlichen und geduldigen Art bei Antragstellungen, Übermittlung von Zugangsdaten und Beschaffung der relevanten Patienteninformationen für die Analyse behilflich war und mich bei den ersten Schritten mit den Programmen SAP und Qims anleitete.

Herrn Peter Schmidt danke ich herzlich für sein Engagement bei der Besorgung und dem Einfügen ausgewählter CT- und Röntgenaufnahmen.

Meinen Freundinnen Susanne Schmidt und Melanie Sauer bin ich dankbar für das Korrekturlesen und Formatieren der Arbeit, aber vor allem für ihre emotionale Unterstützung, ihren ständigen Zuspruch und die Aufmunterung die Dissertation zu beenden.

Abschließend danke ich meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Matthias Steinert für die Überlassung des Themas, die umfassende und intensive Betreuung mit zahlreichen Arbeits- und Diskussionsbeiträgen, Motivationszuspruch und Geduld. Sein Gegenlesen der Arbeit, die konstruktiven Verbesserungsvorschläge und die stetige Erreichbarkeit haben im Wesentlichen zum Gelingen der Dissertation beigetragen. Zudem danke ich ihm für die Kontaktaufnahme zu Herrn PD Dr. med. univ. Zsolt Sziklavari aus den MEDINOS Kliniken Sonneberg/ Coburg.

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Matthias Steinert,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'L. Friedrich', is placed over a faint, rectangular grid pattern.

Jena, den 14.02.2018